

Immunología



Autora

Sara Calleja Antolín

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. Estructura del sistema inmunitario	1	07. Inmunología clínica	33
1.1. Introducción. Inmunidad	2	7.1. Trasplante de órganos	34
1.2. Órganos del sistema inmunitario	3	7.2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	36
02. Inmunoglobulinas	7	7.3. Reacciones de hipersensibilidad	38
2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas	8	7.4. Alergia	38
2.2. Clases de inmunoglobulinas	9	7.5. Inmunidad tumoral	40
2.3. Antígeno, inmunógeno, epítipo, idiotipo, hapteno e isotipo	11	7.6. Angioedema	41
2.4. Unión antígeno-anticuerpo: afinidad y avidéz	11	7.7. Mastocitosis	42
2.5. Cambio de clase de inmunoglobulina	11	08. Inmunodeficiencias	43
03. Células del sistema inmunitario	13	8.1. Concepto de inmunodeficiencia	44
3.1. Linfocitos T	14	8.2. Clínica de los defectos inmunitarios	44
3.2. Linfocitos B	17	8.3. Inmunodeficiencias secundarias	45
3.3. Linfocitos granulares grandes. Células agresoras naturales	17	8.4. Inmunodeficiencias primarias	45
3.4. Células presentadoras de antígeno	18	8.5. Inmunodeficiencias primarias humores	46
04. Complejo principal de histocompatibilidad	19	8.6. Inmunodeficiencias primarias combinadas	48
4.1. Introducción	20	8.7. Defectos primarios de la función fagocítica	49
4.2. Moléculas de antígenos leucocitarios humanos de clase I y de clase II	20	8.8. Defectos primarios por disregulación inmunológica	50
4.3. Genética del sistema antígeno leucocitario humano y nomenclatura	21	8.9. Síndromes bien definidos que cursan con inmunodeficiencia (primaria)	50
4.4. Antígeno leucocitario humano y enfermedad	21	8.10. Deficiencias primarias del complemento	51
05. Respuesta inmunitaria	23	8.11. Síndromes autoinflamatorios	51
5.1. Respuesta inmunitaria	24	8.12. Evaluación de la inmunidad	52
5.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria	24	09. Inmunoterapia	53
5.3. Respuestas de las células T. Cooperación y citotoxicidad	25	9.1. Inmunosupresores clásicos	54
5.4. Alorreactividad	26	9.2. Anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión	54
5.5. Tolerancia	26	9.3. Gammaglobulinas	56
5.6. Envejecimiento e inmunidad	27	9.4. Otros fármacos	56
06. Complemento	29	9.5. Vacunas (inmunización activa)	57
6.1. Funciones del complemento	30	Bibliografía	91
6.2. Vías de activación del complemento	30		
6.3. Vía común	30		
6.4. Regulación del complemento	30		
6.5. Receptores para el complemento	31		
6.6. Complemento e inflamación	31		
6.7. Cascada de las cininas	31		



Estructura del sistema inmunitario

Orientación MIR

En este tema se trata la estructura general del sistema inmunitario. Se debe prestar atención a las células y moléculas pertenecientes a la inmunidad innata y a la adaptativa.

En los últimos años han cobrado importancia en el examen cuestiones relacionadas con los receptores presentes en las células de la inmunidad innata.

Preguntas MIR

- ▷ MIR 21-22, 36
- ▷ MIR 20-21, 34
- ▷ MIR 18-19, 58
- ▷ MIR 17-18, 60
- ▷ MIR 13-14, 55

Conceptos clave

- Es posible clasificar los componentes del sistema inmunitario en los pertenecientes a la inmunidad innata y los pertenecientes a la inmunidad adaptativa.
- La inmunidad innata no posee receptores específicos de antígeno y carece de memoria; sin embargo, posee receptores para patrones moleculares de diferentes grupos de patógenos y para moléculas que señalizan daño celular.
- La inmunidad adaptativa posee receptores específicos de antígenos y memoria inmunológica que optimiza la respuesta en sucesivos contactos.

1.1. Introducción. Inmunidad

La inmunología es la **ciencia que estudia el sistema inmunitario (SI) y las enfermedades con él relacionadas**. El sistema inmunitario es el encargado de proteger al individuo de las agresiones procedentes tanto del medio externo como del medio interno, así como de ser capaz de aprender a tolerar los agentes no patógenos.

Los diversos componentes que lo forman (células y moléculas solubles) se distribuyen por todos los sistemas del organismo; el aparato digestivo es el de mayor concentración.

Esta disposición ubicua hace que sea imprescindible la existencia de complejos y precisos mecanismos de intercomunicación y coordinación, así como de “señales” de recirculación, que permitan la movilidad de estas células. Clásicamente, se pueden diferenciar **dos mecanismos de inmunidad**, la **innata**, también llamada inespecífica, y la **adaptativa** o específica.

■ Inmunidad innata o inespecífica

Sus componentes se encuentran siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente **sin** requerir **tiempo de latencia** para el desencadenamiento de las acciones defensivas. La inmunidad innata no es específica de antígeno y carece de memoria. Es decir, sus respuestas no registran un aumento de su eficacia en sucesivas exposiciones a este.

Aunque no es específica de antígeno, sí que es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas conservadas o pertenecientes a grandes grupos de microorganismos, denominados PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*), (lipopolisacáridos [LPS], secuencias de ácido desoxirribonucleico [ADN] y ácido ribonucleico [ARN] viral, ADN bacteriano...), accionando así diferentes mecanismos de activación intracelular, que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa que van a reclutar.

También tiene la capacidad de reconocer **señales endógenas de daño celular** (como, por ejemplo, el ácido úrico, restos de células en apoptosis), llamados en su conjunto DAMP (*damage-associated molecular patterns*).

Los PAMP y los DAMP son reconocidos por receptores que las células de la inmunidad innata poseen de forma mayoritaria, aunque no exclusivamente, en su membrana plasmática y que de forma genérica reciben el nombre de PRR (*pattern recognition receptors*); los principales son los receptores TLR (*toll like receptor*) y los NLR NOD [*nucleotide oligomerization domain*] ► MIR 17-18, 60. Muestran especial interés el TLR2 y el TLR4 por su implicación en el reconocimiento de polisacáridos y TLR5 por su ligando flagelina ► MIR 18-19, 58.

En la especie humana se han caracterizado principalmente **10 TLR distintos**, que se numeran con las siglas TLR seguidas del número concreto (p. ej., TLR1, TLR2, etc.). Los TLR son de localización extracelular, a excepción de TLR3, 7, 8 y 9, que se localizan intracelularmente (están relacionados con el reconocimiento de PAMP tipo ácidos nucleicos). Los **receptores NOD** son de localización exclusivamente intracelular. Algunos polimorfismos genéticos en la secuencia del gen *NOD2* se han asociado con susceptibilidad a enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 1.1).

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	LIGANDO
TLR1	Membrana	Lipopéptidos bacterianos
TLR2	Membrana	Peptidoglucano bacteriano
TLR4	Membrana	LPS
TLR5	Membrana	Flagelina bacteriana
TLR6	Membrana	Lipopéptidos bacterianos
TLR3	Endosomal	ARN bicatenario
TLR7	Endosomal	ARN monocatenario
TLR8	Endosomal	ARN monocatenario
TLR9	Endosomal	ADN CpG
NLR (tipo NOD)	Citosol	Peptidoglucano bacteriano Cristales de urato, sílice Cambio de concentración de ATP Cambio de concentración de iones Daño celular
RIG	Citosol	ARN vírico
CDS	Citosol	ADN vírico y bacteriano
CLR (tipo lectina)	Membrana	Glucanos de hongos
Scavenger (basurero)	Membrana	Diacylglicérido

Tabla 1.1. Principales receptores de la inmunidad innata y sus ligandos.

Podemos distinguir **dos grandes tipos de respuestas** en la inmunidad innata, la **respuesta inflamatoria** y la **respuesta de los interferones tipo I** (alfa y beta). La respuesta inflamatoria induce la expresión de las citocinas inflamatorias (interleucina 1 [IL-1] beta, IL-18, factor de necrosis tumoral [TNF], IL-6) y suele producirse por la activación de PRR implicados en los reconocimientos de los PAMP de microorganismos extracelulares. La respuesta de los interferones de tipo I induce la expresión de los genes de los interferones tipo I (alfa y beta) y suele producirse por la activación de los TLR (3, 7, 8 y 9) intracelulares implicados en el reconocimiento de ácidos nucleicos y en la respuesta frente a infecciones víricas. La respuesta de los interferones tipo I se considera la respuesta antiviral de la inmunidad innata ► MIR 21-22, 36; MIR 20-21, 55.

La inmunidad innata o natural está constituida, entre otros, por los siguientes componentes:

- Las barreras epiteliales (piel y mucosas).
- Inmunidad innata celular: macrófagos-monocitos; leucocitos polimorfonucleares (PMN), como los eosinófilos, basófilos y neutrófilos; linfocitos de la inmunidad innata (ILC), como los linfocitos *natural killer* (NK o ILC1), y células dendríticas.
- Inmunidad innata humoral: lisozima, complemento e interferones de tipo I, así como la proteína C-reactiva (CRP) ► MIR 13-14, 55.

Recordar

- Los linfocitos T no son componentes de la inmunidad innata.

■ Inmunidad adaptativa o específica

Se caracteriza por la **especificidad de sus componentes por el antígeno** y por poseer **memoria** (exposiciones posteriores producen una respuesta inmunitaria, cada vez más potente y rápida, frente al antígeno en cuestión). **Requiere un tiempo** para ponerse en marcha tras el contacto con el microorganismo (latencia).



Tras la entrada, por primera vez, de un germen en el organismo, se desarrolla una respuesta inmunitaria primaria. Dicha respuesta se puede estructurar en **tres etapas**:

- **Reconocimiento del antígeno.**
- **Período de latencia**, que dura varios días (aproximadamente 5-7 días), en los que los linfocitos específicos amplifican su número (expansión clonal), a la vez que se diferencian en células efectoras.
- **Respuesta efectora**, que consiste en:
 - Secreción de anticuerpos específicos.
 - Desarrollo de actividad citolítica específica.
 - Liberación de factores que activan las células fagocíticas.
 - Adquisición de memoria inmunitaria. Tras esta respuesta se producen las células memoria (linfocitos T [LT] y linfocitos B [LB] memoria), que serán responsables de poner en marcha la respuesta secundaria o memoria ante un nuevo contacto con el mismo antígeno. Será más rápida (con una latencia de unos 3 días), más potente y de mayor afinidad por el antígeno.

La inmunidad adaptativa o específica está constituida por los siguientes **componentes**:

- **Inmunidad adaptativa celular**: linfocitos T vírgenes y memoria.
- **Inmunidad adaptativa humoral**: inmunoglobulinas y linfocitos B vírgenes y memoria y células plasmáticas.

1.2. Órganos del sistema inmunitario

Los **linfocitos** son las principales células responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa. Están distribuidos por todo el organismo en órganos bien delimitados o en forma de acumulaciones difusas; al conjunto de estas estructuras se le denomina sistema linfático y están en intercomunicación continua gracias al tránsito, desde unas a otras, de los linfocitos a través de las circulaciones sanguínea y linfática.

Los órganos linfoides se dividen en **dos grandes categorías**:

- **Órganos linfoides primarios** (centrales).
- **Órganos linfoides secundarios** (periféricos).

■ Órganos linfoides primarios (centrales)

Se consideran órganos linfoides primarios aquellos en los que se originan y maduran, hasta alcanzar su competencia funcional, las células del sistema inmunitario.

Son la **médula ósea** y el **timo**.

Médula ósea

Los linfocitos proceden de las células madre hematopoyéticas, que son de origen mesodérmico y aparecen inicialmente en el saco vitelino del embrión para luego trasladarse al hígado (en la sexta semana) y más tarde (a partir del quinto mes) a la médula ósea, que es el órgano hematopoyético fundamental para el resto de la vida.

Los linfocitos que maduran (se diferencian) en la médula ósea se denominan **linfocitos B** (del inglés *bone marrow*) y están especializados en la **producción de anticuerpos** y, por tanto, son los principales actores de la inmunidad humoral adquirida.

El microambiente de la médula ósea que determina la maduración de los linfocitos B no se conoce con precisión. Se cree que implica la liberación de factores solubles (como la IL-7) y estimulaciones yuxtacrinas (entre células adyacentes) que llevan a cabo las células del estroma medular. También es muy importante la interacción de las células inmaduras con proteínas de la matriz extracelular.

Los linfocitos B adquieren durante su diferenciación en la médula ósea la expresión del **receptor de la célula B (RCB)**, es decir, la inmunoglobulina de membrana, que determinará la especificidad por el antígeno de esa célula B o clon. Este proceso se produce por mecanismos genéticos de recombinación somática, de forma estocástica (azarosa) e independiente del contacto con el antígeno. De esta forma se genera el repertorio de clones de linfocitos B. Cuando los linfocitos B salen de la médula ósea se consideran vírgenes, migran a los órganos linfoides secundarios, donde podrá producirse el contacto con el antígeno para el que sean específicos.

Timo

Es un **órgano linfoepitelial**, de forma bilobulada, que resulta imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T durante los primeros años de la vida. Aunque es en el timo donde los **linfocitos T** adquieren su diferenciación y madurez, no se debe olvidar que sus precursores se originan, al igual que ocurre con los linfocitos B, en la médula ósea, desde la que migran hacia el timo. El período clave de este proceso lo constituirían el desarrollo ontogénico y la infancia, ya que la extirpación del timo a un adulto (o al final de la adolescencia, con el desarrollo completo del sistema inmunitario) no implica un déficit inmunitario.

El órgano deriva de un esbozo epitelial formado a partir de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, y es el primer órgano linfóide que aparece. El tamaño del timo aumenta a lo largo de la vida fetal y posnatal hasta alrededor de la pubertad, momento a partir del que empieza a involucionar. Es importante conocer que el desarrollo de estos linfocitos en el timo sigue una distribución corticomedular, situándose en la médula, de forma mayoritaria, los linfocitos T con mayor grado de madurez, desde donde circularán a los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos T adquieren durante su diferenciación en el timo, la expresión del **receptor de la célula T (RCT)**, que determinará la especificidad por el antígeno del linfocito T o clon. Al igual que en los linfocitos B, este proceso se produce por mecanismos genéticos de recombinación somática, de forma estocástica (azarosa) e independiente del contacto con el antígeno. De esta forma se genera el repertorio de clones de linfocitos T.

En el timo se llevan a cabo, además, los procesos de tolerancia central (selección positiva y negativa), fundamentales para eliminar los linfocitos T que, al azar, hayan adquirido un RCT específico para un antígeno propio. Cuando los linfocitos T salen del timo se consideran vírgenes y migran a los órganos linfoides secundarios, donde podrá producirse el contacto con el antígeno para el que sean específicos.

Órganos linfoides secundarios (periféricos)

En los órganos linfoides secundarios los linfocitos ya maduros, e inmunológicamente competentes, toman contacto con los antígenos y donde se producen las respuestas inmunitarias frente a los estímulos antígenicos. Básicamente, existen **tres tipos de órganos linfoides secundarios**: los **ganglios linfáticos**, el **bazo** y el **tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)**.

El funcionamiento de los tres es similar, distinguiéndose básicamente por la procedencia de los antígenos que penetran en ellos y que provienen, respectivamente, de:

1. **Linfa** (medio extracelular de los tejidos), en el caso de los ganglios linfáticos.
2. **Sangre**, en el caso del bazo.
3. **Luz intestinal**, en el caso de las placas de Peyer (tejido MALT del intestino).

Ganglios linfáticos

A través de la linfa, los antígenos procedentes del medio extracelular de los tejidos son conducidos hacia los ganglios linfáticos, bien directamente o mediante células presentadoras de antígenos procedentes de esos tejidos.

La localización anatómica de los ganglios linfáticos se sitúa en zonas de confluencia de varios vasos linfáticos (**Figura 1.1**).

Tienen una forma similar a la del riñón, con una longitud y grosor, respectivamente, inferiores a 1 y 0,5 cm, en condiciones fisiológicas.

Cuando se desencadena una respuesta, su tamaño aumenta al aumentar las células linfoides que se encuentran en ellos, debido a los fenómenos de expansión clonal.

Histológicamente, se distinguen **tres zonas** (**Figura 1.2**):

- **Corteza**. Donde se localizan los linfocitos B, formando los folículos linfoides primarios y secundarios, en los que se sitúa el centro germinal. Esta estructura (el centro germinal) es la zona en la que se genera el

microambiente adecuado para la presentación antígenica entre los linfocitos B y los linfocitos T, así como para el desarrollo, a partir de esos linfocitos B, de células plasmáticas y linfocitos B memoria.

- **Paracorteza**. Poblada por linfocitos T dispuestos de manera difusa.
- **Médula**. Contiene linfocitos B y T. Los cordones medulares, que parten de la paracorteza como prolongaciones de tejido linfoide en la médula, contienen la mayor parte de las células plasmáticas que existen en el ganglio. Los linfocitos T son la población linfocitaria mayoritaria en el ganglio, considerado en conjunto.

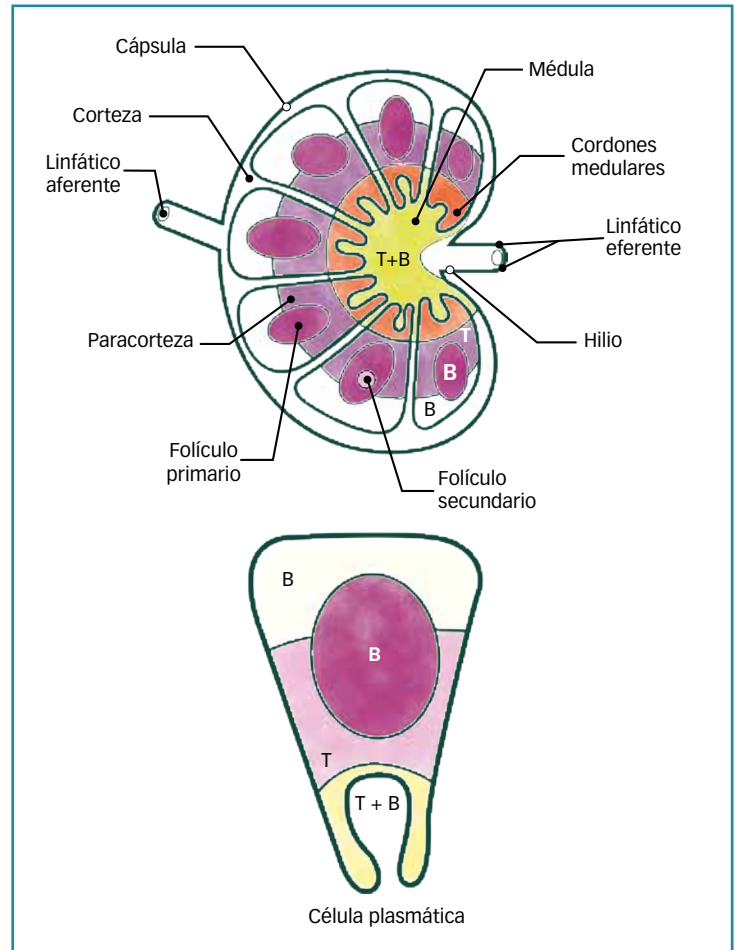


Figura 1.2. Áreas funcionales del ganglio linfático.

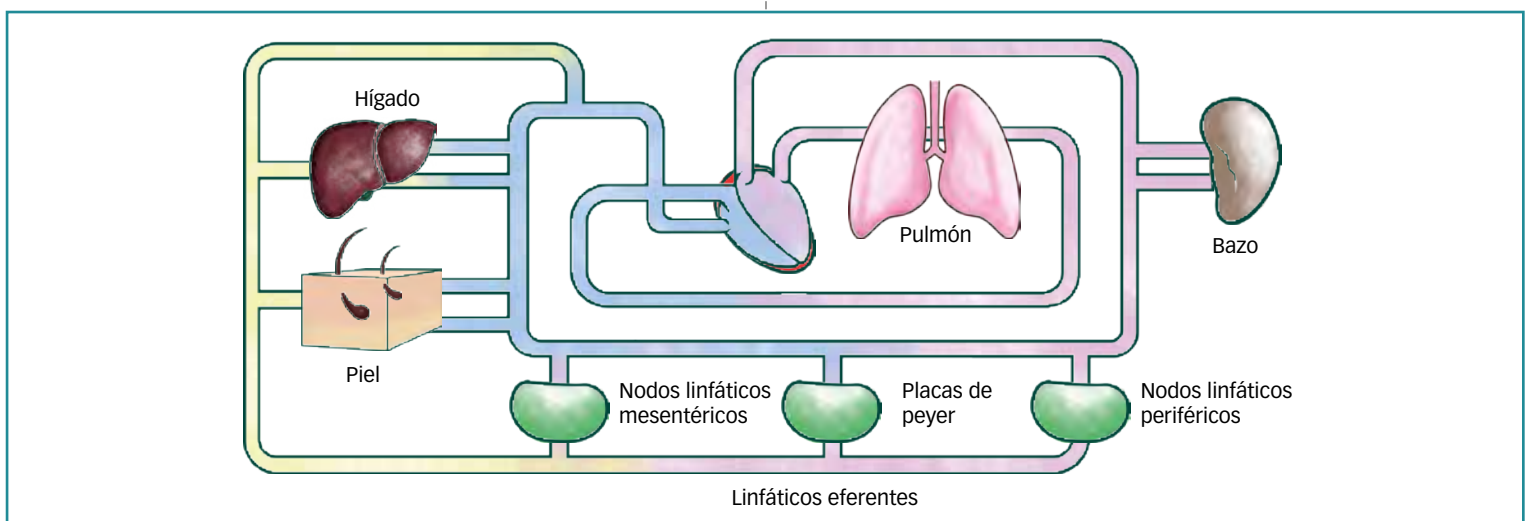


Figura 1.1. Esquema de la circulación linfática.



Tejido linfoide asociado a las mucosas

En la submucosa de los principales puntos de posible entrada de microorganismos se sitúan **agregados de tejido linfoide**, difusos en la lámina propia y/o en nódulos, como las amígdalas y las adenoides (en la nasofaringe), o las placas de Peyer (en el intestino). También existen **linfocitos intraepiteliales** situados entre las células del epitelio, por encima de la membrana basal.

El MALT desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria local de la superficie de las mucosas (**Figura 1.3**).

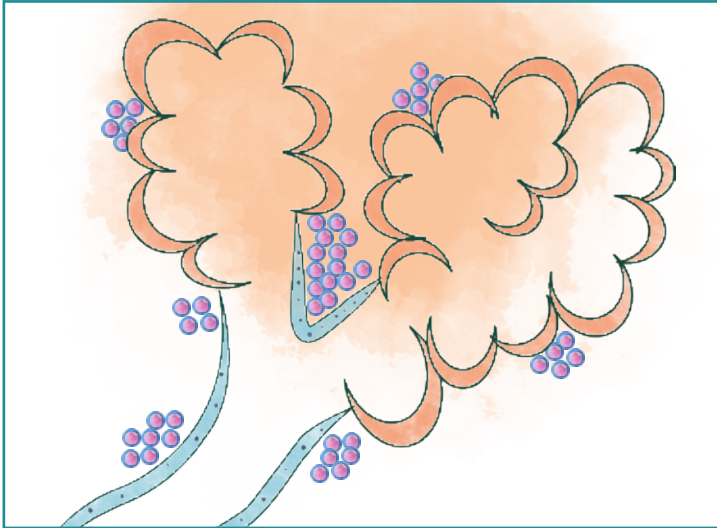


Figura 1.3. Células del sistema inmunitario asociadas a los bronquiolos terminales y alvéolo.

Bazo

En el bazo **se eliminan los hematíes envejecidos** (pulpa roja), pero además es un órgano linfoide secundario (pulpa blanca) y en situaciones extremas puede producir hematopoyesis extramedular, al igual que el hígado.

En el bazo el tejido linfoide se organiza alrededor de las arteriolas a modo de manguitos (tejido linfoide periarteriolar) y contiene áreas de linfocitos T y B, siendo los linfocitos B los mayoritarios.

El bazo es el órgano linfoide secundario donde los linfocitos T y B vírgenes entran en contacto con los antígenos circulantes en la sangre, para poner en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa; hay que recordar que el bazo carece de circulación linfática.

La esplenectomía aumenta el riesgo de padecer infecciones por bacterias encapsuladas, ya que es el órgano en el que mayoritariamente se produce su eliminación mediante la fagocitosis de estas bacterias, una vez han sido opsonizadas (rodeadas por inmunoglobulinas).

Recuerda

- En el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), la población linfocitaria mayoritaria son los linfocitos T.

Casos clínicos

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de hebra sencilla. Entre los mecanismos que participan en la respuesta inmune innata frente a virus de ARN, como el SARS-CoV-2, se encuentra:

- 1) La producción de interferones tipo I tras el reconocimiento del ARN vírico por receptores de reconocimiento de patrón como los *Toll-Like Receptors* (TLR) o los *RIG-Like Receptors* (RLR).
- 2) La producción de interferón gamma por los linfocitos CD4+ TH1 tras el reconocimiento de péptidos víricos en las células presentadoras de antígeno.
- 3) La producción de anticuerpos neutralizantes tipo IgG producidos en respuesta a las proteínas víricas.
- 4) La actividad citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ tras el reconocimiento de péptidos víricos en las células infectadas.

RC: 1

Un estudio reciente indica que aproximadamente el 10-20% de los pacientes muy graves o fallecidos por COVID-19 poseen autoanticuerpos neutralizantes de los interferones de tipo I. Los interferones de tipo I:

- 1) Inhiben la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ contra las células infectadas.
- 2) Son producidos por linfocitos CD4+ Th1 tras el reconocimiento de péptidos víricos mediante el receptor T para el antígeno.
- 3) Activan la expresión de genes que confieren a la célula huésped una resistencia mayor a la infección viral.
- 4) Inhiben la expresión de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase I en las células infectadas.

RC: 3



Inmunoglobulinas

Orientación MIR

Es imprescindible tener claros los conceptos que se describen en este tema porque no solo son fundamentales y pueden ser objeto de preguntas, sino porque van a ser necesarios para poder abordar cuestiones relacionadas con la inmunología que pueden aparecer en otros manuales. como Infecciosas y Pediatría.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 34
- ▶ MIR 21-22, 33
- ▶ MIR 20-21, 35
- ▶ MIR 17-18, 56
- ▶ MIR 16-17, 50
- ▶ MIR 15-16, 46
- ▶ MIR 12-13, 212

Conceptos clave

- ◉ Existen cinco clases de inmunoglobulinas que, ordenadas de mayor a menor abundancia en el suero, son: IgG, IgA, IgM, IgD y IgE (palabra mnemotécnica: GAMDE).
- ◉ La inmunoglobulina prototipo está formada por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L). Existen cinco tipos de cadenas pesadas (gamma, alfa, mu, delta y épsilon).
- ◉ La clase de inmunoglobulina está determinada por la cadena pesada que tiene.
- ◉ La zona de unión al antígeno se forma en el extremo terminal de las cadenas ligera y pesada.
- ◉ La primera inmunoglobulina que se fabrica en respuesta a un antígeno es IgM; las otras inmunoglobulinas se secretan fundamentalmente en la respuesta secundaria.
- ◉ IgA es la inmunoglobulina de las secreciones externas (mucosas, leche materna...). En las secreciones se presenta como dímeros, mientras que en el suero predomina la forma monomérica.
- ◉ Las únicas Ig capaces de activar el complemento por la vía clásica son la IgG (excepto IgG4) y la IgM.
- ◉ IgG predomina en el medio interno: suero, medio extracelular y fluidos corporales (líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc.).

2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas

Los **anticuerpos** son **glucoproteínas** sintetizadas por los linfocitos B (en los que se puede encontrar en forma de receptores de membrana) y **células plasmáticas** (que los secretan como proteínas solubles) en respuesta al estímulo antigénico.

Recuerda

- Regla mnemotécnica de las cinco clases básicas de Ig: GAMDE: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

Su característica fundamental es, que tienen la propiedad de **unirse específicamente** al antígeno que indujo a su formación, son por ello uno de los elementos fundamentales de la respuesta inmunitaria específica. Se las denomina **inmunoglobulinas (Ig)** porque son proteínas formadas por grupos globulares y son capaces de transferir pasivamente la inmunidad al administrarse a otro individuo. Clásicamente, reciben también el nombre de gammaglobulinas por su migración electroforética en la fracción gamma en un proteinograma.

Existen **cinco clases básicas** o isotipos de Ig que, agrupadas de mayor a menor concentración en el suero de un adulto normal, son: **IgG, IgA, IgM, IgD e IgE**. La frecuencia de una determinada clase de Ig en los mielomas es directamente proporcional a la concentración de dicha Ig en suero (G, A, M, D y E).

■ Estructura de las inmunoglobulinas

En primer lugar hay que referirse, como modelo básico, a la molécula de IgG, y posteriormente se analizarán las diferencias de esta con las otras clases. Se trata de un **tetrámero** (está formado por cuatro cadenas peptídicas), formado por **dos cadenas pesadas H idénticas** entre sí en una misma molécula de inmunoglobulina (de *heavy*: 'pesado', en inglés) y **dos cadenas ligeras L** (de *light*: 'ligero'), también **idénticas**, que se ensamblan adoptando una **configuración espacial en forma de "Y"** (Figura 2.1).

La **secuencia de aminoácidos** de la cadena pesada es la que determina la clase y la subclase de la Ig (es decir, IgG4, IgD...). Existen **cinco clases básicas de cadenas pesadas**, que se designan con la letra minúscula griega homóloga de la latina con la que se nombra la molécula de Ig completa: gamma (γ) (IgG), alfa (α) (IgA), mu (μ) (IgM), delta (δ) (IgD) y épsilon (ϵ) (IgE). A su vez, existen **cuatro subclases de cadena gamma y dos de alfa** ► MIR 12-13, 212. Únicamente existen dos tipos de cadenas ligeras: kappa (κ) y lambda (λ). Las Ig con cadenas ligeras kappa predominan sobre las de tipo lambda, en una proporción aproximada de 2:1.

En una molécula de inmunoglobulina determinada, las dos cadenas ligeras son siempre idénticas, independientemente de las cadenas pesadas a las que estén unidas; es decir, que pueden existir moléculas de inmunoglobulina de clase G (gamma) con cadenas ligeras kappa y moléculas de inmunoglobulina de clase G gamma con cadenas ligeras lambda, y así para cada clase de inmunoglobulina.

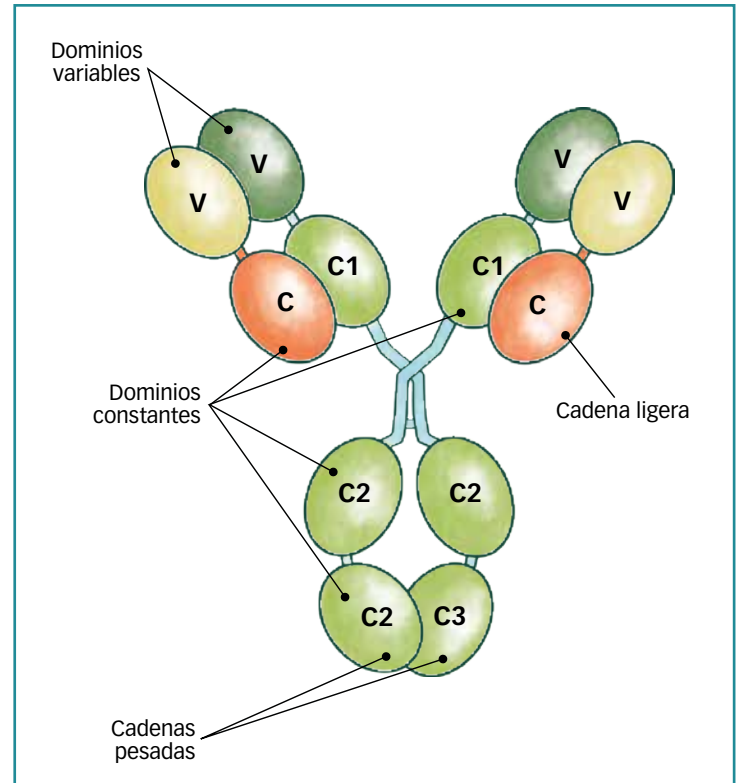


Figura 2.1. Dominios de las inmunoglobulinas.

Cada cadena ligera está unida a una de las pesadas mediante enlaces disulfuro, y las pesadas también están unidas entre sí por puentes disulfuro. Estas uniones son enlaces covalentes que constituyen las "regiones bisagra" de las inmunoglobulinas; estas son las zonas más sensibles a la degradación enzimática y las zonas de mayor flexibilidad en la inmunoglobulina.

Las cadenas de las Ig, tanto pesadas como ligeras, presentan una parte o **región variable (V)** en el extremo aminoterminal, y otra **constante (C)** en la porción carboxiterninal. Se nombran como VL y CL para las cadenas ligeras y VH y CH para las cadenas pesadas. Esta región variable es la que determina la especificidad de la inmunoglobulina por el antígeno. El conjunto de inmunoglobulinas de un individuo es capaz de reconocer millones de antígenos diferentes, pero cada molécula es específica para un único antígeno.

■ Digestión enzimática de las inmunoglobulinas

Si se realiza con **papaína** se obtienen **tres fragmentos** (Figura 2.2):

- Dos idénticos llamados Fab**; cada fragmento Fab (fracción *antigen binding*) contiene la zona de la molécula responsable de la unión al antígeno. Un Fab está constituido por la mitad aminoterminal de una cadena pesada unida a la cadena ligera (contiene los dominios variables y un dominio constante de la cadena pesada y de la ligera).
- Un fragmento Fc** (fracción cristalizante), formado por las dos mitades carboxiterninales de las cadenas pesadas (solo contiene dominios constantes). Ejerce las funciones efectoras de las inmunoglobulinas (activación del complemento, unión a receptores de Fc presentes en las membranas de algunas células).

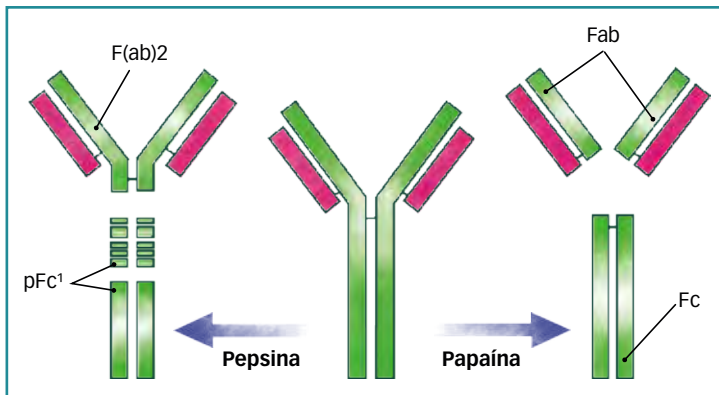


Figura 2.2. Digestión enzimática de inmunoglobulina G.

Con **pepsina** se consigue un fragmento bivalente (que reconoce dos antígenos), llamado **F(ab)2** (fracción Fab doble) y **dos péptidos** grandes llamados **pFc'**, así como pequeños fragmentos peptídicos que derivan de la zona de la molécula situada entre F(ab)2 y pFc'.

■ Funciones de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas funcionan como “enlace” entre el antígeno que reconocen mediante el Fab y la respuesta inmunitaria que desencadenan a través del Fc, que puede interactuar con diversos componentes solubles (complemento) y celulares (macrófagos, células NK, eosinófilos) a los que activa (Tabla 2.1).

REGIÓN	FUNCIÓN
Fab	Reconocimiento del antígeno
	Especificidad
Fc	Señalización
	Activación del complemento
	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Tabla 2.1. Regiones de las inmunoglobulinas y funciones.

- **Unión específica con el antígeno.** Reside en el fragmento Fab, en una hendidura que se forma en la conjunción de las regiones VH y VL, es decir, los dominios variables de las cadenas ligera y pesada. El grado de complementariedad para el antígeno (Ag) que presenta esta hendidura es lo que determina la especificidad del anticuerpo. Dentro de las regiones VH y VL existen tres regiones hipervariables (HR 1, 2 y 3), que son las que forman las paredes del sitio de combinación con el antígeno y determinan su complementariedad para este.
- **Funciones efectoras de señalización.** Mediadas por los dominios constantes de las cadenas pesadas, concretamente CH2 y CH3 (que pertenecen a la región Fc). Las más importantes son:
 - Activación del complemento (vía clásica).
 - Unión a los receptores para el Fc de las células fagocíticas, con lo que facilita la fagocitosis. Constituye un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).
 - Unión a los receptores para el Fc de los mastocitos, basófilos y eosinófilos, induciendo así su degranulación (CCDA).
 - Unión a los receptores para el Fc de la membrana de las células NK (CCDA).
 - Capacidad de atravesar membranas del organismo, como la placenta (solo la IgG) ▶ MIR 21-22, 33.

Recorda

- La región Fc es la zona de la Ig a la que se fija el complemento y que interacciona con las células para los procesos de CCDA.

2.2. Clases de inmunoglobulinas

La inmunoglobulina predominante en el suero y en el espacio extravascular es la **IgG**; difunde muy bien a través de las membranas y es también la que predomina en las secreciones internas. Es la única Ig que **atraviesa la placenta**: la IgG procedente de la madre es la principal inmunoglobulina del feto y del recién nacido, y persiste en la circulación del niño durante los primeros 6-8 meses de vida ▶ MIR 20-21, 35; MIR 17-18, 56; MIR 15-16, 46.

Existen **cuatro subclases**, determinadas por pequeños cambios de aa (aminoácidos) en sus cadenas pesadas, denominadas **IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4**, cuya proporción respecto del total de IgG sérica es 70, 20, 6 y 4%, respectivamente, es decir, son tanto más abundantes cuanto menor es el número de su subtipo. Es importante recordar que la subclase IgG4 es la única IgG que no fija complemento por la vía clásica (Tabla 2.2).

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Porcentaje de la IgG en el suero	70	20	6	4
Paso de la placenta	+++	+	+++	+++
Fijación de complemento	+++	+	+++	-
Unión a Fc de células	+++	+	+++	+
Vida media (días)	23	23	7	23

Tabla 2.2. Características de las subclases de IgG.

Recorda

- La IgG es la inmunoglobulina de mayor vida media.

■ Características de las otras clases de inmunoglobulinas

Las **otras clases de inmunoglobulinas** tienen estas características:

- **IgM.** La forma secretada es un pentámero de cinco moléculas de IgM. También existe en su forma monomérica, como proteína de membrana en la superficie de los linfocitos B. Cada uno de los cinco monómeros de la forma secretada se mantiene unido gracias a puentes disulfuro intermonómeros, situados en el dominio CH3. La polimerización está determinada por la cadena J (proviene del inglés *joining*), que es sintetizada por las propias células secretoras de anticuerpos (células plasmáticas) y que se une covalentemente a través de un puente disulfuro a la cadena pesada mu.
- El carácter pentamérico confiere a los anticuerpos de clase IgM una gran eficacia para activar el complemento y para aglutinar antígenos particulados, ya que, al contener cinco regiones Fc, lógicamente son

cinco veces más potentes que una forma monomérica. Como desventaja, por su gran peso molecular, la IgM no difunde fuera de los vasos, por lo que es principalmente intravascular; tampoco cruza la barrera fetoplacentaria.

Recuerda

- La IgM es la inmunoglobulina más eficaz para fijar complemento, al ser un pentámero.

- IgA.** Está presente en suero y secreciones. Es la Ig predominante en las mucosas y secreciones externas: tubo digestivo, árbol traqueobronquial, nasofaringe, leche y calostro, saliva, lágrimas, bilis y flujo vaginal, donde actúa localmente neutralizando posibles patógenos. Existen dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2 (en función de cambios de aminoácidos en su cadena pesada alfa). La IgA2 constituye solo el 10% de la IgA sérica, mientras que en las secreciones es algo superior al 50%. La IgA sérica es, en su mayor parte, monomérica (más del 80%); no obstante, existe también una IgA dimérica, que es la forma mayoritaria en las secreciones, que está constituida por dos moléculas de IgA unidas por una cadena J. Esta IgA dimérica predominante en las secreciones y mucosas contiene, además, un polipéptido denominado componente secretor (CS) (Figura 2.3), que no es sino un fragmento que proviene del receptor de la membrana basal de la célula epitelial de las mucosas a través de la que esta capta de forma selectiva a la IgA dimérica para ser secretada. La unión del CS a la IgA confiere además una mayor resistencia al ataque de enzimas proteolíticas presentes en el medio extracelular, al cubrir zonas sensibles a dicho ataque, como la "región bisagra"; permite que los anticuerpos de clase IgA puedan actuar en las secreciones y proteger las mucosas, impidiendo o bloqueando la adhesión de los microorganismos.

Algunos autores sostienen que la IgA también puede actuar como una barrera contra alérgenos alimentarios ► MIR 22-23, 34; MIR 16-17, 50.

- IgD.** Su concentración sérica es muy baja en los sujetos sanos. Los linfocitos B vírgenes, cuando alcanzan el estadio de plena madurez inmunológica, coexpresan IgD de membrana junto con IgM; se sugiere que el papel fisiológico de la IgD reside, sobre todo, en actuar como receptor de los linfocitos B para el antígeno.
- IgE.** La concentración sérica de IgE es muy pequeña en sujetos sanos. Interviene fundamentalmente en la defensa frente a helmintos, gracias a su unión a receptores de membrana específicos para la Fc de la IgE (RFcIgE) presentes en los eosinófilos, y también genera las reacciones alérgicas, por su capacidad para unirse a los basófilos y mastocitos, mediante receptores de gran afinidad que estas células poseen para su extremo Fc.

La activación de los eosinófilos por medio de estos receptores produce la liberación de la proteína catiónica del eosinófilo (PCE), mientras que los basófilos y mastocitos liberan múltiples moléculas vasoactivas e inflamatorias, destacando la histamina (Tabla 2.3).

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentración en suero (mg/dL)	1.200	200	120	3	0,05
Vida media en suero (días)	23	6	5	3	2
Paso por placenta	+	-	-	-	-
Actividad reagínica	¿?	-	-	-	+++
Actividad antibacteriana	+	+	+++	¿?	¿?
Actividad antivírica	+	+++	+	¿?	¿?
Zona bisagra sensible a enzimas proteolíticas	+++	+++	-	+++	-

Tabla 2.3. Características de las clases de inmunoglobulinas
► MIR 20-21, 35.

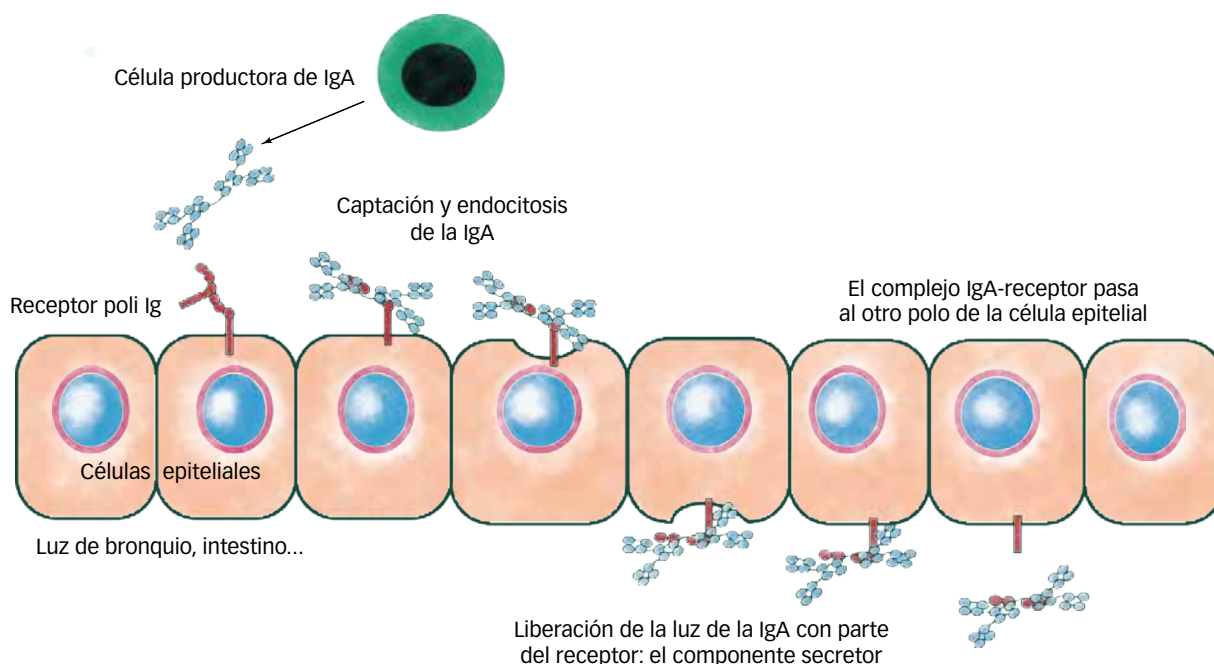


Figura 2.3. Proceso de secreción de la IgA y componente secretor.

2.3. Antígeno, inmunógeno, epítipo, idiotipo, hapteno e isotipo

- **Antígeno.** Supone cualquier molécula que pueda ser reconocida por una inmunoglobulina o por el receptor de la célula T (RCT) (Figura 2.4).
- **Inmunógeno.** Son aquellos antígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria; de manera más concreta, se suele aplicar a aquellos antígenos capaces de inducir la activación del clon de linfocitos B, que lo ha reconocido de manera específica. No todos los antígenos son inmunógenos.
- **Epítipo.** Representa la región concreta del antígeno a la que se une el anticuerpo (entre 15 y 20 aminoácidos). Un antígeno puede tener varios epítipos distintos, que serán reconocidos por distintos anticuerpos. A los epítipos también se les llama determinantes antigénicos.
- **Idiotipo.** Es la zona del anticuerpo que se une al epítipo (se localiza en los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras).
- **Haptenos.** Son sustancias no proteicas de poco peso molecular, que por sí solas no son inmunógenas, pero que pueden comportarse como tales, si se unen covalentemente a otra molécula más grande (a la que se denomina portador o *carrier*).
- **Isotipo.** Es sinónimo de clase de inmunoglobulina y está definido por el tipo de cadena pesada que lleve (G, A, M, D, E).

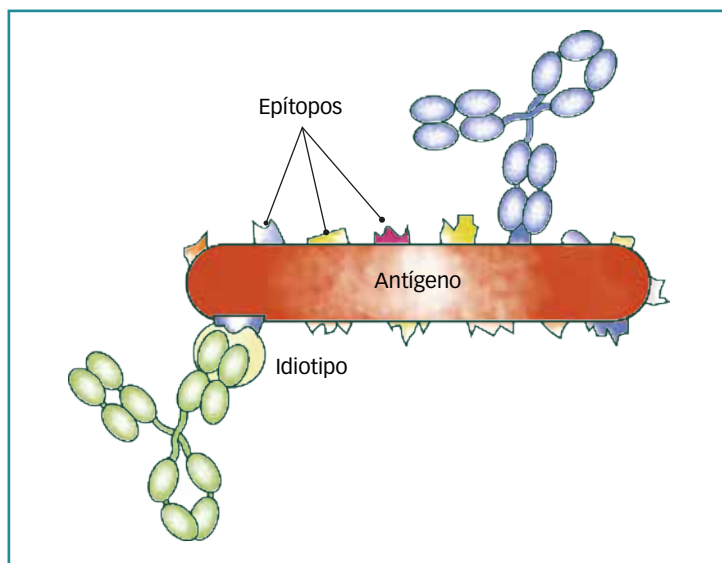


Figura 2.4. Antígeno, epítipos e idiotipo.

2.4. Unión antígeno-anticuerpo: afinidad y avidez

La unión antígeno-anticuerpo se produce por enlaces débiles o no covalentes, por lo que es reversible.

- **Afinidad.** Fuerza de unión entre el epítipo y el anticuerpo. Pueden existir anticuerpos de igual especificidad, pero diferente afinidad. La afinidad aumenta en las sucesivas reexposiciones al antígeno (esta es precisamente una de las características de la respuesta inmunitaria secundaria).
- **Avidez.** Es la fuerza de unión global del anticuerpo por el antígeno. Un conjunto de anticuerpos de baja afinidad (por ejemplo, IgM pentamérica) puede dar lugar al reconocimiento de un antígeno con avidez alta.

2.5. Cambio de clase de inmunoglobulina

Los linfocitos B maduros pero vírgenes, que presentan como receptores de membrana IgM e IgD, tras el reconocimiento específico del antígeno, sufren un proceso de activación, proliferación e interacción con los linfocitos T.

Durante este proceso dejan de expresar IgD y las células plasmáticas pasan a sintetizar la misma IgM que antes se expresaba en la membrana, pero ahora en forma de molécula de secreción.

Algunos de los miembros del clon experimentan el cambio de clase de la Ig, pasando a secretar IgG o IgA en lugar de IgM, pero conservando la misma región VH-VL propia de dicho clon, es decir, la misma especificidad de reconocimiento del antígeno. Este cambio de clase es inducido en el linfocito B por la interacción en la sinapsis inmunitaria con el linfocito T de los receptores de membrana CD40, del linfocito B con CD40L (CD154) del linfocito T.

El mecanismo genético de base es una reordenación en la que intervienen las regiones S (conmutador, del inglés *switch*) que existen delante de cada gen C.

- **Exclusión isotípica.** Una misma célula B y su clon (células derivadas de una misma célula progenitora por división celular) solamente expresan cadenas ligeras kappa o lambda, y jamás ambos tipos simultáneamente.
- **Exclusión alélica.** Una célula B solo expresa los genes de las cadenas pesadas y ligeras de uno de los alelos de los cromosomas homólogos (el materno o el paterno). El otro jamás será expresado por esa célula.

Casos clínicos

En relación con el papel de la inmunoglobulina A (IgA) en la defensa frente a patógenos, señale la respuesta incorrecta:

- 1) La IgA activa la vía clásica del complemento contribuyendo a la eliminación de bacterias extracelulares.
- 2) La IgA pasa de la madre al recién nacido durante la lactancia contribuyendo a la protección de las mucosas del neonato.
- 3) La IgA puede atravesar la barrera epitelial de las mucosas uniéndose al receptor poli-Ig (pIgR) siendo la inmunoglobulina más abundante en las mucosas.
- 4) El déficit selectivo de IgA es la inmunodeficiencia más frecuente (aproximadamente 1:400) y la mayoría de los casos son asintomáticos.

RC: 1

Las diferentes clases (isotipos) de inmunoglobulinas (Ig) tienen funciones que dependen de los fragmentos Fc de sus cadenas pesadas. A este respecto, es falso que:

- 1) La IgA se une al receptor poli-Ig (pIgR) para atravesar la placenta y participar en la defensa del neonato.
- 2) La IgG se une al receptor III para Fc-gamma (Fc-gamma-RIII) de los fagocitos activando el proceso de opsonización.
- 3) La IgM se une a C1q y activa la vía clásica del complemento contribuyendo a la eliminación de bacterias extracelulares.
- 4) La IgE se une al receptor para Fc-épsilon (Fc-épsilon-R) y activa a eosinófilos y mastocitos participando en la defensa frente a los helmintos.

RC: 1



Células del sistema inmunitario

Orientación MIR

Este es un tema que se debe estudiar en profundidad, ya que, además de que haya habido preguntas directas, es totalmente necesario dominarlo para poder entender la respuesta inmunitaria que se trata en el tema de este mismo manual y los mecanismos de algunos tipos de rechazos (tema 7) y de algunos fármacos inmunosupresores (tema 9).

Preguntas MIR

- ▷ MIR 17-18, 57
- ▷ MIR 14-15, 217
- ▷ MIR 12-13, 215

Conceptos clave

- Los linfocitos T se caracterizan por expresar en su membrana una molécula para reconocer antígenos: el RCT (receptor antigénico de la célula T). Asociado a esta molécula se encuentra CD3, por lo que se puede afirmar que todos los linfocitos T son CD3-positivos.
- Los linfocitos T se pueden dividir en dos grupos básicos: los CD4+ (la mayoría son colaboradores) y los CD8+ (la mayoría son citotóxicos).
- Los linfocitos T solo pueden reconocer antígenos si estos les son presentados en el interior de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Los CD4+ reconocen antígenos presentados en el HLA de clase II y los CD8+ reconocen en el HLA de clase I.
- El acto de presentación supone la formación de una sinapsis inmunitaria entre la célula que presenta el antígeno (HLA) y el linfocito T. En este proceso se intercambia información, en forma de interacciones moleculares, entre ambas células.
- Las tres señales fundamentales de la sinapsis inmunitaria son: 1) presentación del antígeno; 2) señal de coestimulación (B7/CD28), y 3) citocinas que modulan la respuesta (IL-4, IL-12...).
- Tras formarse la sinapsis inmunitaria y reconocerse el antígeno, los linfocitos T se activan y presentan un fenotipo distinto, destacando en este la expresión de: 1) CD25 (receptor de alta afinidad para IL-2); 2) HLA de clase II, y 3) CD69.
- Los linfocitos T colaboradores se subdividen tomando como base principalmente las citocinas que producen y su función. Destacan TH1, TH2, T reguladores y TH17.
- Los linfocitos B se caracterizan por expresar en su membrana inmunoglobulina de superficie (su molécula para reconocer antígenos). La Ig de superficie se asocia a la molécula CD19, por lo que se puede afirmar que los linfocitos B son CD19+.
- Los linfocitos NK son células citotóxicas que identifican y eliminan células infectadas por virus o con mutaciones. Se caracterizan por expresar CD16, CD56 y CD94.
- Las células presentadoras de antígenos son las que pueden presentar antígenos a todos los linfocitos T (tanto CD4 como CD8), porque expresan tanto HLA de clase I (como todas las células nucleadas) como de clase II.
- Los superantígenos son moléculas capaces de activar hasta un 20% de linfocitos T de sangre periférica de forma inespecífica.

Los **linfocitos** son las células leucocitarias de estirpe linfoide. En reposo, son células pequeñas, redondas, de muy escaso citoplasma. Se han identificado tres clases principales de linfocitos: B, T y NK (*natural killer*).

La **tasa de renovación** linfocitaria es muy elevada; se calcula que cada día se producen 10^9 linfocitos en los órganos linfoides primarios y que diariamente se renueva el 2% de los linfocitos.

Los linfocitos implicados en la **respuesta inmunitaria adaptativa** son los **B y T**. Estos reconocen antígenos específicos y, tras el estímulo antigénico, desarrollan una serie de transformaciones (proceso que se conoce como activación), que consiste en un proceso de proliferación (expansión clonal) y diferenciación a células efectoras.

El linfograma normal presenta un 75-85% de linfocitos T (aproximadamente dos tercios son CD4+ y un tercio CD8+), un 5-15% de linfocitos B y un 5-15% de células NK. Estos valores son dinámicos y presentan diferencias según la edad del individuo **MIR 12-13, 215**.

3.1. Linfocitos T

Se pueden distinguir **cuatro rasgos generales** que diferencian la biología de los linfocitos T (LT) respecto de los otros linfocitos:

- **Se desarrollan en el timo**, a partir de los progenitores linfoides derivados de la CHP (célula hematopoyética pluripotencial) de la médula ósea. Se les denomina T por originarse en el timo (los B lo hacen en la médula ósea).
- **Poseen el receptor de la célula T (RCT)**. Es una molécula de reconocimiento específica para cada antígeno, como las inmunoglobulinas, pero únicamente está presente en la membrana y no se libera al medio extracelular en forma soluble en respuesta al antígeno. Todo esto se expondrá con más detalle en otros subapartados del tema.
- **Presentan diversidad de funciones**; de esta forma, existen linfocitos T reguladores, colaboradores y citotóxicos.
- **El RCT solo reconoce al antígeno** cuando este es **presentado**, formando un complejo con las moléculas del CPH (complejo principal de histocompatibilidad), bien de clase I o de clase II, propias del individuo, en cuyo timo se desarrollan. Este condicionamiento del reconocimiento del antígeno a su asociación con las moléculas del CPH (moléculas HLA [antígeno leucocitario humano]) se conoce como restricción histocompatible (**Figura 3.1**) o restricción por el CPH.

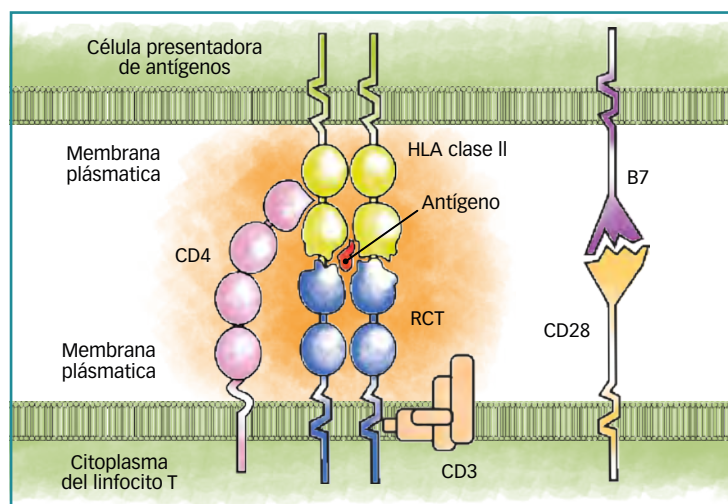


Figura 3.1. Presentación antigénica a un LTCD4.

La excepción a la restricción histocompatible son los **superantígenos**. Una característica del fenómeno de la restricción por el CPH es la aloreactividad: una gran proporción de los linfocitos T de un individuo son capaces de reconocer como extrañas las moléculas del CPH de otro individuo de su misma especie (antigénicamente distintas de las suyas) sin que medie inmunización previa. El linfocito percibe la diferencia con las moléculas CPH propias e interpreta que se trata de su propio CPH, pero que lleva incorporado un péptido antigénico. Este fenómeno es la base del rechazo agudo del trasplante alógeno, como se expondrá más adelante.

Receptor de la célula T

El RCT (TCR en terminología anglosajona) es bastante similar, bioquímica, funcional y genéticamente, a las inmunoglobulinas. Son moléculas que varían en su composición química para adaptarse a antígenos concretos, uniéndose de modo específico **MIR 17-18, 57**. No obstante, las inmunoglobulinas y el RCT son moléculas distintas, codificadas por genes diferentes. El RCT es un **heterodímero compuesto por dos cadenas polipeptídicas distintas** unidas por un enlace disulfuro; siempre se presenta como una molécula integral de la membrana plasmática del linfocito T (no existen formas solubles); es decir, tiene una porción extracelular, otra transmembrana y una cola intracitoplásmica.

El RCT está compuesto por **dos cadenas** que pueden ser **alfa (α) y beta (β) o gamma (γ) y delta (δ)**. El 95% de los linfocitos T de sangre periférica tienen el RCT tipo 2 (RCT-2), formado por una cadena alfa y otra beta (linfocitos T- α). Menos del 5% de linfocitos T expresan el RCT-1, formado por cadenas gamma y delta, y se les denomina linfocitos T- $\gamma\delta$. Los linfocitos T- $\gamma\delta$, de forma mayoritaria, no expresan en su membrana ni CD4, ni CD8, por lo que también se les denomina células "dobles negativas". No se sabe con exactitud cuál es su cometido ni cómo funciona el propio receptor $\gamma\delta$, pero parecen estar implicados en fenómenos de tolerancia.

El porcentaje de linfocitos T- $\gamma\delta$ es superior en los linfocitos intraepiteliales en mucosas que en sangre periférica, por lo que se supone que juegan un papel importante en la defensa de estas. El aumento de la población $\gamma\delta$ en sangre periférica aparece en diversas enfermedades, como son los síndromes linfoproliferativos neoplásicos. En la mucosa duodenal, se ha observado que los pacientes con enfermedad celíaca presentan un mayor porcentaje de linfocitos T- $\gamma\delta$ intraepiteliales que los individuos no celíacos.

La estructura molecular, la organización y el reordenamiento de los genes que codifican las cadenas del RCT son bastante similares a los de las inmunoglobulinas. Las cadenas alfa y gamma son muy parecidas genéticamente a las cadenas ligeras, únicamente tienen genes V y J (lo que supone una similitud con las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas), mientras que las beta y delta poseen genes V, D y J, como las cadenas pesadas.

El RCT **reconoce péptidos** unidos a las moléculas del CPH de antígenos que previamente han sido procesados por otra célula. La excepción es la capacidad de ciertos antígenos (superantígenos).

Asociado al dímero RCT se encuentra un complejo de moléculas encabezado por CD3, que está involucrado en la transmisión de la señal de activación a través de la membrana plasmática (transducción) y es un marcador característico del linfocito T.



Sinapsis inmunitaria

Se denomina sinapsis inmunitaria al conjunto de **interacciones que se producen entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno (CPA)**, con la finalidad de producir la activación del linfocito T y poner, así, en marcha la respuesta inmunitaria. Estas interacciones consisten, principalmente, en señales recibidas por receptores de membrana.

Secuencia de la sinapsis inmunológica

En primer término, tiene lugar el reconocimiento específico por el RCT del antígeno presentado por moléculas del CPH. Tras este reconocimiento antigénico, se produce la transducción de la primera señal de activación mediada por CD3 (Tabla 3.1 y Figura 3.2). Sin embargo, para la activación completa del linfocito T es totalmente necesario que se produzca una segunda señal o señal coestimuladora.

Marcadores de linfocito T activo	CD69, CD25, CPH II (DR)
Cambio de isotipo Ig	CD40-CD40L
Primera señal	HLA-TCR-CD3
Segunda señal	CD28-B7 (coestimulación, señales antiapoptóticas) CTLA4-B7 (inhibición)
Si no hay segunda señal	Anergia (tolerancia/apoptosis)

Tabla 3.1. Secuencia de la sinapsis inmunológica.

La segunda señal (coestimulación antigénica) se produce tras la interacción entre el receptor CD28 (presente en la superficie del linfocito T) y el B7 (CD80 o CD86 de la célula presentadora de antígeno).

Recuerda

- Las células presentadoras de antígenos expresan B7 en su superficie cuando ingieren antígenos extraños.

Hasta tal punto es totalmente necesaria esta interacción para la activación del linfocito T que, si no sucede, se produce el fenómeno de anergia, en el que el LT no es capaz de transformarse en una célula efectora. Esta anergia clonal es uno de los mecanismos de adquisición de tolerancia inmunitaria a nivel periférico (en órganos linfoides secundarios).

En algunos linfocitos T, la anergia induce su apoptosis mediada por la vía FAS/FASL (CD95/CD95L). Por tanto, solo podrá activarse una célula T si ambas señales (TCR-CD3 y CD28) están presentes.

El RCT presenta una **gran especificidad**, pero **baja afinidad por el antígeno**, por lo que en la unión entre la CPA (célula presentadora de antígeno) y el LT se necesita a las denominadas moléculas accesorias para estabilizarla. Así, las moléculas CD4 y CD8 son capaces de reconocer y unirse a la molécula del CPH en la que está siendo presentado el antígeno (CD4 se une a CPH de clase II y CD8 a CPH de clase I).

En fases iniciales de la activación, aparece una nueva molécula en la membrana, CD152 (CTLA4), que interacciona con B7 (CD80/CD86) de forma muy similar a CD28, compitiendo con ella. La principal diferencia entre ambas moléculas es que CD152 codifica una señal negativa que desactiva el linfocito T. Esto constituye un inhibidor de punto de control (*check point inhibitor*). Otro *check point* inhibitor relevante es PD1, que se expresa principalmente en los LT CD8+ activados, presentes en el lugar de la infección. Sus ligandos son PD-L1 y PD-L2.

Se trata de una señal reguladora fisiológica que sirve para inhibir la respuesta inmunitaria, una vez vencida la infección.

Activación linfocitaria

Los linfocitos T se clasifican **según el grado de activación** que posean:

- Linfocitos T quiescentes.** También llamados “vírgenes” o en reposo. Son los que no han tomado contacto todavía con su antígeno.
- Linfocitos T activados** (también llamado efectores). Son aquellos a los que les ha sido presentado su antígeno específico y han recibido, además, las señales de coestimulación de la célula presentadora de antígeno.

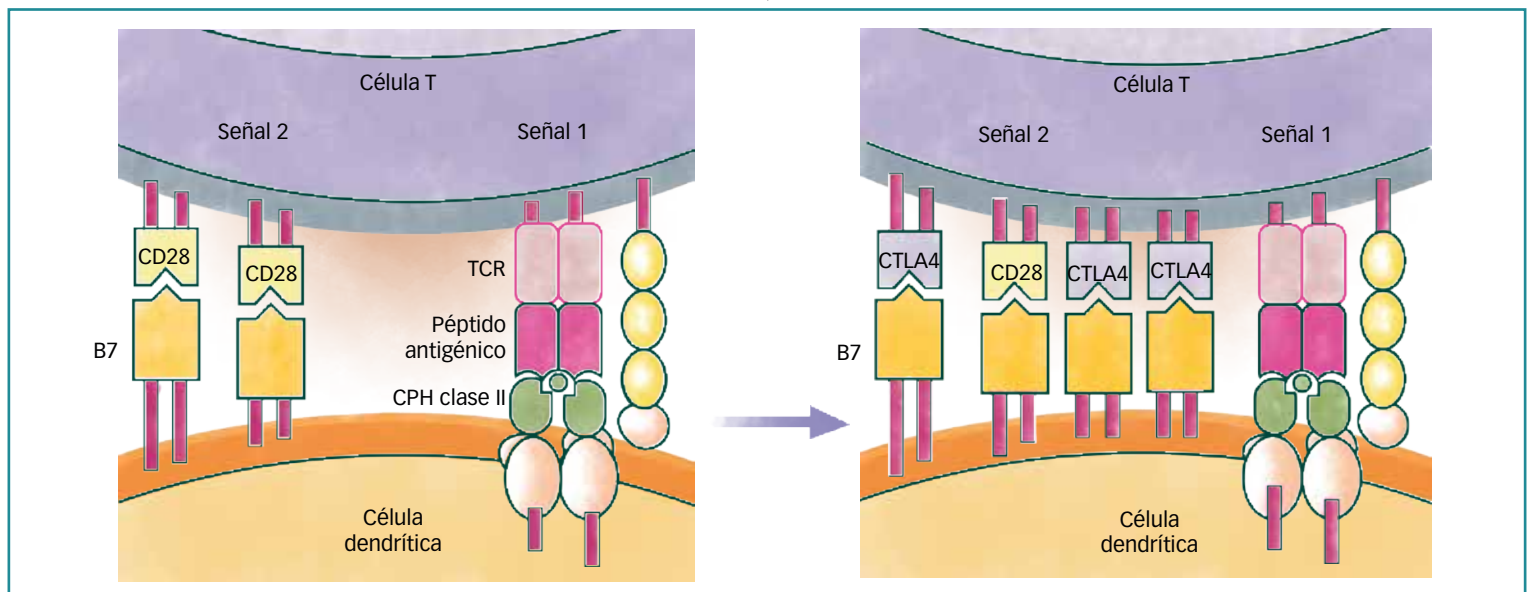


Figura 3.2. Segundas señales de activación (CD28) e inhibición posterior a la resolución de la infección (CD152).

Tras activarse, este tipo de linfocitos expresan:

- Receptor de alta afinidad para la interleucina 2 (IL-2) (CD25), que a su vez es una interleucina estimuladora de la actividad de estas células.
- CPH de clase II. Todos los linfocitos T tienen CPH de clase I, pero únicamente los activados tienen también CPH de clase II (marcador tardío de activación).
- CD69 (marcador precoz de activación).

■ Diferenciación de los linfocitos T

La maduración de los linfocitos T, tanto en el niño como en el adolescente, se produce en el timo, a partir de precursores provenientes de la médula ósea. En el adulto, dicho órgano se va atrofiando y se acepta que en parte los linfocitos T pueden madurar en la médula ósea, con un papel no claro del intestino.

Los **linfocitos T inmaduros** reciben el nombre de **timocitos** y, según el estadio de diferenciación, se pueden subdividir en **tres grandes subpoblaciones** cuyo estudio es de gran interés para comprender las leucemias de células T:

- **Pretimocitos.** Son los progenitores linfoides derivados de la CHP de la médula ósea. No expresan CD4 ni CD8 ("dobles negativos").
- **Timocitos comunes.** Se caracterizan por la expresión de CD4 y CD8 ("dobles positivos").
- **Timocitos tardíos.** Caracterizados por expresar RCT con abundancia y además una u otra de las moléculas CD4 o CD8 (nunca "dobles positivos o negativos"). Sus características funcionales y los marcadores de superficie son indistinguibles de los linfocitos T maduros de la periferia.

Recuerda

- La suma del CD4 y CD8 no es el total de CD3, ya que hay que tener en cuenta a los linfocitos $\gamma\delta$ dobles negativos.

Procesos de tolerancia central del linfocito T

● Selección de los linfocitos T

Durante la maduración de los linfocitos T en el timo, tiene lugar una serie de procesos encaminados a lograr la tolerancia de estos, es decir, impedir que existan linfocitos T autorreactivos (capaces de reconocer antígenos propios). Los procesos de tolerancia que tienen lugar en el timo se denominan procesos de tolerancia "centrales", entre los que destacan los procesos de selección. La selección está determinada por la interacción entre el RCT que adquieren los timocitos en desarrollo y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad expresadas por las células del estroma del timo.

- **Selección positiva.** Los timocitos con un RCT que reconozcan las moléculas del CPH son seleccionados. El resto son eliminados (apoptosis, muerte celular programada, vía FAS/FASL [CD95/CD95L]). Los timocitos que no reconocen el CPH tampoco serían capaces de reconocer el sistema HLA-péptido antigénico, por lo que jamás podrían llegar a activarse, es decir, son eliminados porque nunca van a ser útiles al organismo.
- **Selección negativa.** Los timocitos cuyo RCT tiene una muy alta afinidad por las moléculas del CPH propias son eliminados porque, si saliesen del timo, se comportarían como linfocitos autoinmunitarios. Los timocitos

capaces de interactuar con las moléculas CPH de clase II se convierten en linfocitos T CD4 y los que lo hacen con CPH de clase I, en linfocitos T CD8.

La principal diferencia entre los linfocitos T CD4+ y los CD8+ es la clase de CPH que son capaces de reconocer.

■ Fenotipo de los linfocitos T adultos

Los **linfocitos T maduros** presentes en la periferia se caracterizan fenotípicamente por expresar las siguientes moléculas de superficie: RCT, CD2, CD3, receptor para las lectinas, fitohemaglutinina y concanavalina A (mitógenos) y, además, uno de los siguientes (pero no los dos):

- **CD4.** Los linfocitos T CD4+ son los que reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase II. Predominan sobre los CD8 en una relación 2:1. Esta relación se invierte en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (por linfopenia selectiva CD4) y, de forma transitoria, en otras infecciones virales (por expansión de la población CD8). La mayor parte de los CD4+ desarrollan funciones colaboradoras (*helper*), tanto para la respuesta de anticuerpos como de inmunidad celular.
- **CD8.** Los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase I. La mayoría son citotóxicos. Algunos linfocitos T CD8+ con funciones *helper* 2 colaboran en la respuesta de anticuerpos, igual que los CD4 *helper* 2. En los pacientes con sida existe una cantidad de inmunoglobulinas séricas superior a la de los sujetos sanos. Los linfocitos colaboradores que coordinan la elaboración de anticuerpos en los pacientes con sida son fundamentalmente CD8+.
- **Linfocitos de memoria.** Son los que se activaron durante una respuesta primaria y que, una vez pasada esta, permanecen en reposo durante mucho tiempo (incluso toda la vida). Están preparados para, cuando se vuelven a encontrar con el antígeno (respuesta secundaria), responder de un modo más rápido, selectivo e intenso. Son difíciles de distinguir de los activados T y ambos circulan por la sangre y el sistema linfático. Una característica distintiva es que los de memoria expresan CD45 Ro (los linfocitos vírgenes expresan CD45 Ra) y carecen de CD62L.

■ Activación linfocitaria por superantígenos

La inmensa mayoría de los antígenos se sitúan en el surco creado entre los extremos de las cadenas alfa y beta del CPH de clase II y son reconocidos, asimismo, por los extremos de las cadenas alfa y beta del receptor de la célula T. Se trata, pues, de una interacción similar a la del antígeno con el idioma de las inmunoglobulinas.

Los **superantígenos**, a diferencia de los antígenos convencionales, se unen directamente a una zona lateral de la cadena beta del RCT que es muy poco polimórfica, sin tomar contacto con la zona polimórfica (donde se sitúa la especificidad del RCT por el antígeno). Al no ser capaces de discriminar selectivamente los RCT específicos, los superantígenos pueden estimular de modo totalmente inespecífico, hasta el 20% de la totalidad de los linfocitos T periféricos que, al activarse, secretarán citocinas e interleucinas masivamente. La enorme cantidad de citocinas actuando sobre sus correspondientes receptores es la responsable del cuadro clínico. Un ejemplo de enfermedad inducida por superantígenos es el *shock* tóxico estafilocócico.



3.2. Linfocitos B

Los linfocitos B son **células especializadas en la producción de anticuerpos**. Se desarrollan a partir de la CHP y, una vez maduros, expresan el receptor de la célula B, que consiste en inmunoglobulinas de membrana asociadas a otras moléculas. También tienen receptores para las lectinas *pokeweed* (solo presentes en los linfocitos B) y fitohemaglutinina, que, se debe recordar, también tienen los linfocitos T. Su denominación como linfocitos B se debe a su origen en la médula ósea (en inglés, *bone marrow*).

Los **linfocitos B maduros** circulan por la sangre y el sistema linfático y, cuando encuentran el antígeno (Ag) para el que son específicas sus inmunoglobulinas de membrana, experimentan una serie de cambios madurativos caracterizados por proliferación y diferenciación hacia célula secretora de anticuerpos (célula plasmática), que secreta grandes cantidades de inmunoglobulina con las mismas regiones variables (misma especificidad) que las que expresaban en la membrana antes de ser estimulados por el antígeno. Los linfocitos B, tanto en reposo como activados, expresan CPH de clase I y también CPH de clase II (pueden actuar como células presentadoras de antígeno).

■ Receptor de la célula B

El receptor característico del linfocito B y el que le proporciona la especificidad para el antígeno es la inmunoglobulina de superficie (de membrana). Asociadas a la inmunoglobulina de superficie, existe una serie de moléculas cuyo conjunto constituye el receptor de la célula B (RCB). La misión de este es **activar la célula cuando se fije en él el antígeno**.

En el proceso de activación del linfocito B, del mismo modo que en el del T, es necesaria la interacción de otras moléculas de membrana, además del propio receptor antigénico.

Recuerda

- Los linfocitos B no presentan restricción histocompatible.

Los **principales marcadores del LB** son los siguientes:

- **Inmunoglobulina (Ig)**. Generalmente es IgM, pero también puede ser IgD (linfocito B maduro pero virgen, que expresa IgM e IgD).
- **CD19**. Forma un complejo con el CD21 que contiene una tirosinasa.
- **CD21**. Receptor para el fragmento C3d del complemento y virus de Epstein-Barr.
- **CD20**. Interviene en la formación de un canal de calcio. Es la diana terapéutica del anticuerpo monoclonal rituximab (véase el tema 9, Inmunoterapia) ▶ **MIR 14-15, 217**.
- **Linfocitos B CD5+**. Una subpoblación de los linfocitos B maduros expresa la molécula CD5, que paradójicamente es característica de las células T, y se les denomina linfocitos B-1. La población mayoritaria de linfocitos B (linfocitos B-2) no expresan en su membrana la molécula CD5. Estos linfocitos B CD5+ secretan abundante IgM y algo de IgG e IgA. Esta subpoblación de linfocitos B tienen un importante papel en la respuesta de anticuerpos timoindpendientes, como por ejemplo, la producida frente a bacterias encapsuladas.

3.3. Linfocitos granulares grandes. Células agresoras naturales

Los términos **LGL** (*large granular lymphocyte*) y linfocito **NK** (células agresoras naturales o *natural killer*) son **prácticamente sinónimos** y constituyen el 5-15% de las células mononucleadas de la sangre periférica en personas sanas, tienen un tamaño algo superior al de los típicos linfocitos pequeños y una granulación azurófila en su citoplasma. Actualmente, los linfocitos NK también reciben la denominación ILC-1, como vimos en el tema 1.

Los LGL son muy importantes en los primeros momentos de una infección vírica, cuando el virus se está multiplicando y todavía no se ha desarrollado la respuesta de linfocitos T. Su misión, considerada como perteneciente al sistema de inmunidad natural (innata), es destruir células anormales (neoplásicas o infectadas) y contener la infección hasta que el sistema de linfocitos T se encuentre plenamente operativo.

Una de las principales funciones biológicas de las células NK es la de destruir células que carecen de CPH clase I. Dado que el bloqueo de la expresión del CPH en la célula infectada es una estrategia viral para burlar al sistema inmunitario, eso les convierte en un mecanismo alternativo de defensa antiviral y, en determinadas ocasiones, de defensa antitumoral, ya que algunas células tumorales también pierden la expresión de CPH clase I y se convierten así en dianas de los NK. Asimismo, los linfocitos NK poseen receptores activadores, KAR (*killer activation receptor*), que reconocen diversos antígenos microbianos. El linfocito NK posee, además, la capacidad de amplificar la respuesta de inmunidad, específica o adaptativa, de anticuerpos; esta capacidad viene dada por la existencia de receptores para Fc de la IgG en su membrana (CD16). Esta capacidad para unirse a anticuerpos constituye el nexo de la célula NK con la inmunidad adaptativa. Fenotípicamente, las moléculas que definen a los linfocitos NK son CD94, CD56 y CD16 (**Tabla 3.2**).

TIPO CELULAR	MARCADOR CARACTERÍSTICO
Linfocito B	Ig de superficie, CD19, CD20, CD21
Linfocito T	CD2, CD3, CD5, CD7
NK	CD16, CD56
Mieloide	CD14
Leucocitos	CD45

Tabla 3.2. Marcadores celulares ▶ **MIR 14-15, 217**.

Los receptores KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptor*), como el Ly-49, al unirse al CPH de clase I de las hipotéticas células diana, apaciguan a las células NK citotóxicas. Si la célula carece de CPH, el receptor KIR dejará de transmitir la señal inhibitoria y la célula NK desencadenará el mecanismo efector citolítico sobre la célula diana. Los genes de los receptores KIR son muy polimórficos, con gran diferencia interindividual; diferentes polimorfismos se han asociado con diversas presentaciones clínicas de la infección por virus de la familia de los herpes.

Se ha descrito que las variantes en los genes KIR que posee una mujer, en combinación con las variantes HLA-C de un hombre, pueden condicionar diferencias en la regulación de la respuesta inmunitaria que se produce localmente en el útero durante la gestación. Se ha sugerido que algunas de estas combinaciones HLA-C/KIR podrían ser menos "tolerantes" y están implicadas en el fallo gestacional recurrente denominado de origen aloinmunitario.

3.4. Células presentadoras de antígeno

Se denomina **célula presentadora de antígeno (CPA)** a aquella que es capaz de presentar antígenos de origen externo a través de moléculas CPH de clase II. Estas células son capaces de internalizar el microorganismo, digerirlo y procesarlo. Se considera que pertenecen a esta clase las células de estirpe monocito-macrofágica, las células dendríticas y los linfocitos B. Se debe recordar que estas células, al igual que todas las células nucleadas del organismo, también expresan CPH de clase I.

Los **monocitos-macrófagos**, al igual que los linfocitos NK, poseen CD16, el receptor para la región Fc de las inmunoglobulinas. Es importante recordar que se consideran monocitos a las células de esta estirpe que están circulando por el torrente sanguíneo, mientras que, cuando se localizan en tejidos, se les llama macrófagos. En algunos casos, estos macrófagos reciben nombre propio, en función del tejido en el que se ubiquen (células de Kupffer, en el hígado; osteoclastos, en el hueso; microglía o células "del Río Hortega", en el sistema nervioso). Su función principal es localizar a los invasores e iniciar las respuestas destinadas a restaurar el daño producido por estos; es decir, comenzar la lucha frente a estos y los mecanismos de reparación de los tejidos dañados, para lo que secretan diversos tipos de citocinas e interleucinas (IL-1, factor de necrosis tumoral [TNF], IL-6, factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], VEGF, interferones, quimiocinas...).

■ Células dendríticas

Son **células presentadoras de antígeno** que tienen unas prolongaciones alargadas en su membrana con la finalidad de obtener una mayor superficie de contacto.

Existen **dos clases** distintas:

- **Células dendríticas interdigitantes.** Expresan en su membrana una gran cantidad de CPH de clase II y se localizan intersticialmente en casi todos los órganos (piel, corazón, pulmón, hígado, intestino...). Cuando toman contacto con un Ag, migran a través de los vasos linfáticos hacia la paracorteza de los ganglios linfáticos regionales; allí se transforman en células dendríticas interdigitantes encargadas de presentar antígenos a los linfocitos T *helper*. El prototipo de célula dendrítica interdigitante es la célula de Langerhans (células dendríticas de la piel).
- **Células dendríticas foliculares.** Se localizan en los órganos linfoides secundarios (sobre todo, el bazo y los ganglios), en áreas ricas en linfocitos B, como los folículos (a lo que deben su denominación). No tienen CPH de clase II, pero sí receptores para complemento e inmunoglobulinas, y están relacionadas con el aclaramiento de inmunocomplejos y el desarrollo de los linfocitos B de memoria.

El tipo de respuesta inflamatoria que ponga en marcha la CPA condiciona y polariza el tipo de respuesta inmunitaria adaptativa que va a tener lugar. La presentación antigénica a un linfocito T virgen se realiza por primera vez por una célula dendrítica.



Complejo principal de histocompatibilidad

Orientación MIR

La materia tratada en este tema es complementaria de la que se estudió en el tema 3 de este manual. Para resolver una pregunta MIR relacionada con la activación linfocitaria o la tolerancia, es esencial manejar los conceptos expuestos en los tres temas (3, 4 y 5). También se tratará en los mecanismos básicos de rechazo de órganos, por lo que se está ante un tema de máxima importancia que no se puede dejar de estudiar.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 19-20, 81-DG
- ▶ MIR 18-19, 51-GT
- ▶ MIR 13-14, 53

Conceptos clave

- El complejo principal de histocompatibilidad está compuesto por un grupo de moléculas que, por su estructura y función, se clasifican en dos tipos: CPH de clase I y CPH de clase II. A estas moléculas también se les denomina con la nomenclatura HLA.
- Las moléculas HLA de clase I presentan antígenos sintetizados en la propia célula que los expresa. Los de clase II presentan antígenos exógenos, que han sido capturados y fagocitados por las células que los expresan.
- Todas las células del cuerpo, menos los hematíes, expresan en su membrana moléculas CPH de clase I. Los principales son los HLA-A, HLA-B y HLA-C.
- Los CPH de clase II (HLA-DR, DP y DQ) solo los expresan conjuntos concretos de células: monocitos, macrófagos, células dendríticas y del sistema reticuloendotelial, linfocitos B y linfocitos T activados (los T en reposo no lo expresan).
- Se denominan células presentadoras de antígenos profesionales a aquellas que expresan CPH de clase II.
- El sistema genético que codifica el CPH es uno de los más polimórficos que se conocen, está en el cromosoma 6 (brazo corto) y se hereda de modo autosómico codominante.
- El conjunto de genes CPH de un cromosoma 6 se hereda en bloque, como si fuese uno solo (haplotipo).
- La herencia del HLA tiene pocas posibilidades de recombinación, por lo que la probabilidad de tener un hermano HLA idéntico es aproximadamente del 25%.

4.1. Introducción

La discriminación entre lo propio y lo extraño es esencial para que el sistema inmunitario pueda destruir cualquier agente invasor, una vez reconocido como ajeno o dañino al organismo. Los linfocitos T no son capaces de reconocer directamente a los antígenos, sino que tienen que ser mostrados junto con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH).

Recuerda

- La función del antígeno leucocitario humano es presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T.

Este complejo CPH-péptido antigénico sí puede ser identificado por los linfocitos T por medio de su receptor específico, el receptor de la célula T (RCT), y, una vez realizado el reconocimiento del antígeno, se desencadena la respuesta inmunitaria. Los antígenos de histocompatibilidad deben su nombre a que se descubrieron por su participación en los mecanismos de rechazo de órganos trasplantados entre individuos genéticamente distintos. Se ha descrito CPH en todos los vertebrados estudiados, su equivalencia en lengua inglesa es MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). El CPH humano y de grandes simios recibe el nombre de HLA, por *human leukocyte antigen* (antígenos leucocitarios humanos). A partir de ahora, se emplearán de manera indistinta ambas terminologías: CPH y HLA.

4.2. Moléculas de antígenos leucocitarios humanos de clase I y de clase II

Las moléculas HLA son glucoproteínas de membrana. Se distinguen **dos clases de HLA (Figura 4.1)**:

- HLA de clase I (HLA-I).** Están compuestas por una cadena alfa (α) que contiene zonas polimórficas y una cadena beta (β) constante, la β_2 microglobulina. Es importante aclarar que, en la molécula de HLA-I, únicamente la cadena alfa es codificada por los genes HLA. Se encarga de la presentación de péptidos endógenos, provenientes de la síntesis proteica de la misma célula que los presenta. Es como un "control de calidad" intracelular. Se encuentran en la membrana de prácticamente todas las células nucleadas y plaquetas. No expresan CPH de clase I hematíes, sincitiotrofoblasto y algunos timocitos. Se distinguen dos tipos de moléculas HLA-I, las clásicas y las no clásicas. Las moléculas HLA de clase I clásicas son HLA-A, HLA-B y HLA-C; se trata de moléculas de expresión ubicua. De entre las no clásicas destaca HLA-G; su expresión queda restringida a tejidos fetales y hepáticos, por lo que se intuyó su implicación en los fenómenos de tolerancia entre tejidos mediante la inhibición de las células NK (linfocitos *natural killer*). Se ha demostrado la relación entre el desarrollo de preeclampsia y la baja expresión de HLA-G en tejidos fetales.
- HLA de clase II (HLA-II).** Están compuestas por dos cadenas, una cadena llamada alfa y la otra beta, que contienen regiones polimórficas. Presenta péptidos de origen exógeno, es decir, de antígenos que han sido captados del exterior por las células que los presentan. Solo tendrán HLA-II aquellas células con capacidad endocítica y/o fagocítica, las

denominadas células presentadoras de antígeno (CPA): macrófagos-monocitos, células dendríticas y linfocitos B.

Como excepción, cabe recordar que los linfocitos T, solo cuando están activados (pero no de manera constitutiva), expresan HLA-II de forma transitoria. Las tres moléculas HLA-II principales son HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ ► MIR 13-14, 53.

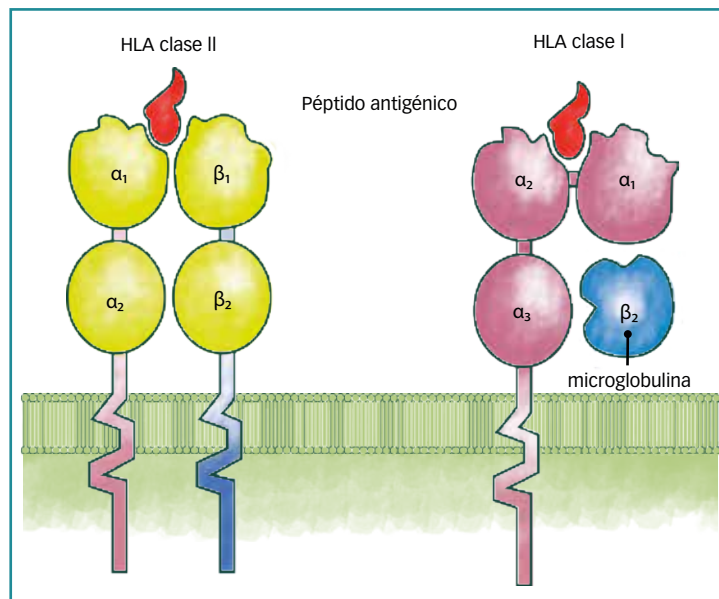


Figura 4.1. HLA clase I y II.

Las moléculas HLA forman parte estructuralmente de la superfamilia de las **inmunoglobulinas**, al igual que el RCT (curiosamente son tres moléculas capaces de reconocer o interactuar con antígenos). Sus aminoácidos se disponen formando dominios globulares similares a los que forman las inmunoglobulinas (Ig) (Tabla 4.1).

TIPO DE HLA	HLA-I	HLA-II
Lo expresan	Todas las células no GR (glóbulos rojos)	CPA (linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas) y linfocitos T activados
Composición	Cadena pesada $\alpha + \beta_2$ microglobulina	Cadena $\alpha +$ cadena β
Tipos	HLA-A, B, C	HLA-DR, DP, DQ
Origen del Ag	Intracelular	Extracelular
Procesado del Ag en	RER, citoplasma	Fagolisosoma

Ag: antígeno; RER: retículo endoplásmico rugoso.

Tabla 4.1. Características de los distintos tipos de molécula HLA.

El hecho de que los linfocitos T no reconozcan el antígeno más que en combinación con moléculas HLA añade a la fase de reconocimiento inmunitario un grado adicional de complejidad que puede tener repercusiones funcionales. Las moléculas CPH deben poseer la cualidad de poder combinarse con cualquier péptido, aunque la afinidad de esta combinación dependa de la estructura del péptido y de la molécula CPH correspondiente.

El hecho de que cada individuo posea varias moléculas de clase I y de clase II puede constituir una ventaja, pues permitirá combinar más eficazmente un mayor número de péptidos. La colección de moléculas CPH que cada individuo posee le confiere un carácter específico de individualidad para organizar la respuesta inmunitaria.



4.3. Genética del sistema antígeno leucocitario humano y nomenclatura

Los **genes HLA** se localizan en el **brazo corto del cromosoma 6** (Cr6p) humano. Los genes de clase II (DR, DQ y DP) se sitúan más centroméricos y los de clase I más teloméricos. Entre los genes de clase II y los de clase I se encuentra un fragmento del Cr6p al que se denominó "región genética del HLA de clase III". Ese nombre es meramente descriptivo, pues la región del HLA de clase III no contiene genes que den lugar a proteínas HLA, es decir, como proteína no existe el HLA-III (**Figura 4.2**).

Los genes HLA siguen un mecanismo de herencia autosómica codominante, es decir, no solo existen dos alelos para cada gen (ya que somos diploides), una copia de origen materno y otra de origen paterno, sino que cada uno de esos alelos se expresará dando lugar a una proteína. Por ejemplo, en la membrana de un macrófago de un individuo existirán dos variantes de la molécula HLA-A (la correspondiente al alelo HLA-A heredado del padre y la del alelo HLA-A heredado de la madre), dos variantes de la molécula HLA-B, dos de HLA-C, dos de HLA-DR, y así sucesivamente. El tipaje HLA de un individuo está definido, entonces, por las dos variantes de cada gen HLA.

Los genes HLA se heredan en haplotipo (término que define a un conjunto de genes que se heredan juntos); los fenómenos de recombinación genética entre estos genes son muy poco frecuentes.

El sistema de genes HLA es muy **polimórfico**. La definición clásica de polimorfismo genético es la de una variante que aparece en más del 1% de la población sana, es decir, una variante de la normalidad. Los genes HLA admiten variaciones en su secuencia de nucleótidos sin alterar su funcionalidad. Las posiciones polimórficas de estos genes se concentran en las regiones que van a codificar las zonas de la molécula HLA donde se presenta el antígeno. Estas variantes para cada *locus* (gen) HLA hace necesaria una nomenclatura que nombre cada una de ellas: así, por ejemplo, en el gen *HLA-B* se pueden encontrar diferentes variantes, como HLA-B27, HLA-B5, entre otras.

La casi imposibilidad de encontrar dos individuos no emparentados absolutamente idénticos permite la aplicación del sistema en los estudios de paternidad y maternidad y en la identificación de individuos a partir de restos humanos, pero también es la base de los fenómenos de rechazo agudo y de la enfermedad injerto contra huésped en trasplantes en parejas entre donante-receptor no HLA-idénticos.

4.4. Antígeno leucocitario humano y enfermedad

Algunos alelos HLA se encuentran con gran frecuencia entre los pacientes afectados de ciertas enfermedades, fundamentalmente autoinmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, el 95% de los individuos con espondilitis anquilopoyética son HLA-B27-positivos, mientras que la frecuencia de este antígeno en la población general es inferior al 10%.

La susceptibilidad que ciertos antígenos parecen conferir ante algunas enfermedades puede cuantificarse mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). No se ha encontrado ninguna asociación absoluta entre una molécula del CPH y ninguna enfermedad, es decir, nunca se ha encontrado un antígeno presente en exclusividad en los enfermos y ausente en la población libre de la enfermedad; por tanto, la presencia del alelo HLA asociado sería un factor más de predisposición a la enfermedad en cuestión.

No obstante, la asociación clásicamente considerada más fuerte de un HLA con una enfermedad es la del DR15 (DR2) y HLA-DQB1*06:02 con la narcolepsia; la enfermedad celíaca presenta una fuerte asociación con DQ2 y DQ8 con un alto VPN (valor predictivo negativo; en este caso, no ser DQ2 y/o DQ8 excluye, con una altísima probabilidad, la celiaquía).

► MIR 19-20, 81-DG .

Otras enfermedades con importante asociación con HLA son la coriorretinopatía en perdigonada o enfermedad de Birdshot (HLA-A29), artritis reumatoide (HLA-DR4 y DR1), enfermedad de Behçet (HLA-B51), la forma clínica de psoriasis *guttata* (HLA-Cw6) y la hipersensibilidad al antirretroviral abacavir (HLA-B*57:01).

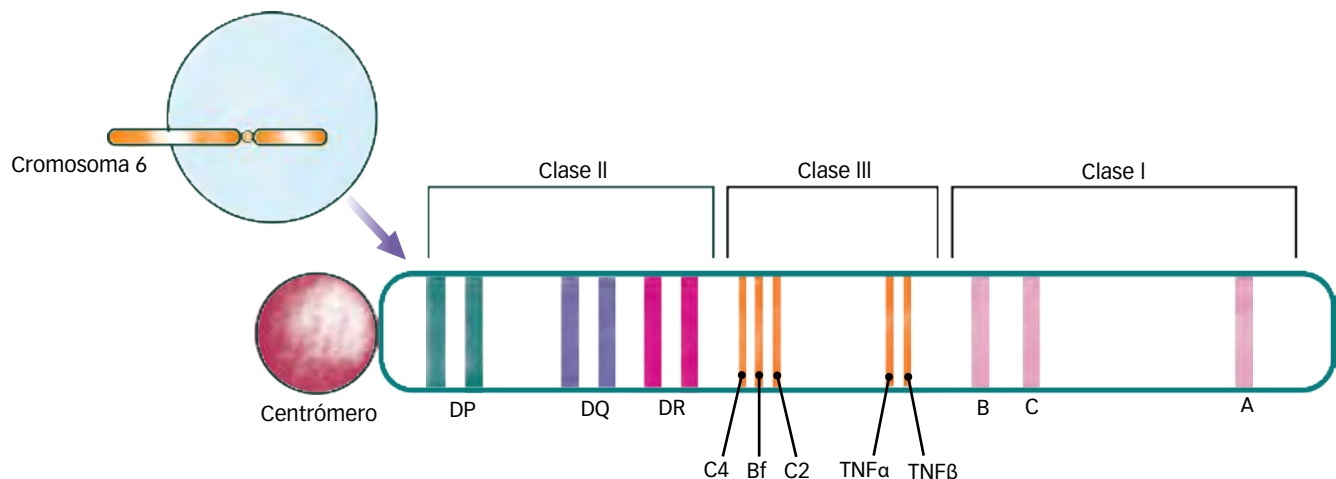


Figura 4.2. Genética del HLA.

En algunas enfermedades, la asociación con unas variantes HLA determinadas se produce debido a que son enfermedades genéticas cuyos genes responsables se localizan cercanos a los del HLA y las mutaciones se han heredado en desequilibrio de ligamiento de forma ancestral (por ejemplo, en mutaciones del gen *HFE*, causantes de hemocromatosis hereditaria y algunas deficiencias del complemento como C2 y C4) (Tabla 4.2) **MIR 18-19, 51-GT**.

En las **enfermedades inmunomediadas**, como la artritis reumatoide, se han encontrado **condicionantes genéticos**, de los que el más importante es el HLA. No obstante, el mecanismo patogénico es complejo, por lo que pueden considerarse como enfermedades poligénicas o de herencia compleja, modificadas con factores ambientales. Para entender el complejo papel del HLA en estos procesos autoinmunitarios se debe considerar el papel fisiológico de las moléculas CPH en la respuesta inmunitaria: un combinado HLA-péptido particular puede semejarse espacialmente y, por tanto parecer idéntico, a la combinación formada por otra molécula CPH del mismo individuo y un antígeno propio, lo que explicaría ciertas reacciones autoinmunitarias.

POLIMORFISMO HLA	ENFERMEDAD
HLA-B27	Espondiloartropatías
HLA-DQ2 y DQ8	Enfermedad celíaca
HLA-DQ2 y DQ8	Diabetes mellitus tipo 1
HLA-B51 (B5)	Behçet
HLA-DQB1 06:02, DRB1*15 (DR2)	Narcolepsia
HLA-DRB1*15 (DR2)	Esclerosis múltiple
HLA-DR17 (DR3)	Lupus eritematoso sistémico. Hepatopatía autoinmunitaria
HLA-B*57:01	Hipersensibilidad al abacavir
HLA-B*15:02	Reacciones adversas a carbamacepina y lamotrigina
HLA-A03	Peor respuesta a inmunoterapia antitumoral con <i>anti-checkpoint inhibitors</i>
HLA-A29	Coriorretinopatía en perdigonada (Birdshot)
HLA-DR1, DR4	Artritis reumatoide

Tabla 4.2. Principales asociaciones entre variantes HLA y enfermedades o condiciones médicas.



Respuesta inmunitaria

Orientación MIR

Tema prioritario. Se debe enlazar con los temas 3 y 4 de este manual. Se debe prestar especial atención a los grupos de linfocitos T desde el punto de vista funcional, y a las novedades en la caracterización y función de los T colaboradores (TH17 y T reguladores). En los últimos años son recurrentes las preguntas relacionadas con el perfil de citocinas propio de cada grupo TH.

Preguntas MIR

- | | |
|---------------------------------------|-----------------|
| ▷ MIR 23-24, 39-NM; MIR 23-24, 162-GR | ▷ MIR 18-19, 55 |
| ▷ MIR 22-23, 36 | ▷ MIR 17-18, 58 |
| ▷ MIR 21-22, 37 | ▷ MIR 15-16, 49 |
| ▷ MIR 20-21, 36 | ▷ MIR 13-14, 56 |

Conceptos clave

- ◉ La respuesta inmunitaria (inmunidad adquirida o específica) consiste en el conjunto de acciones específicas que conducen a la eliminación de la infección o situación de peligro para el organismo.
- ◉ La respuesta inmunitaria se puede dividir en varias fases, entre las que destacan: el reconocimiento del antígeno extraño, la expansión de los linfocitos específicos para ese antígeno y el desarrollo de la respuesta efectora propiamente dicha.
- ◉ Existen dos tipos de respuesta efectora: 1) humoral (anticuerpos), desarrollada por los linfocitos B y coordinada por los TH2, y 2) celular, desarrollada básicamente por los linfocitos T citotóxicos.
- ◉ La respuesta primaria (tras el primer contacto con el antígeno) tiene un tiempo de latencia, entre su inicio y la respuesta efectora, de algo menos de una semana. Al final de la respuesta primaria se generan células de memoria.
- ◉ La respuesta secundaria (los sucesivos contactos con el antígeno) es llevada a cabo por las células de memoria y tiene un tiempo de latencia muy corto (horas).
- ◉ En la respuesta primaria de anticuerpos, la Ig elaborada es la IgM. En la respuesta secundaria, los anticuerpos elaborados son IgG, IgA e IgE, y se produce la maduración de la afinidad, por lo que, además de ser más rápida, es más eficaz.
- ◉ La mayoría de respuestas de anticuerpos son T-dependientes.
- ◉ En la respuesta de anticuerpos T-independiente no se produce memoria inmunitaria.
- ◉ Las vacunas conjugadas están formadas por antígenos polisacáridos y proteínas que aumentan la inmunogenicidad para obtener una respuesta T-dependiente.
- ◉ La alorreactividad consiste en que los linfocitos T de un individuo reconocen, sin necesidad de inmunización previa, las células de otra persona genéticamente distinta (moléculas CPH alogénicas).
- ◉ Aunque los linfocitos T CD8+ y los NK tienen diferentes modos de identificar a las células diana, el mecanismo de eliminación es el mismo: inducción de apoptosis en dicha célula.
- ◉ La tolerancia consiste en la falta de respuesta frente a antígenos propios o inofensivos (alimentos, etc.).

5.1. Respuesta inmunitaria

La **respuesta inmunitaria** abarca el conjunto de procesos que desarrollan las células del sistema inmunitario cuando penetra una sustancia inmunogénica en el organismo. En la elaboración de esta respuesta hay una serie de **fases**:

- **Reconocimiento** del antígeno.
- **Identificación, activación y expansión** de los escasos linfocitos específicos para dicho antígeno, formando clones.
- **Diferenciación efectora** de las células del sistema inmunitario.
- **Desarrollo de la respuesta**: acción de las células, o sus productos (anticuerpos), sobre el antígeno.

Clásicamente, se distinguen **dos grandes tipos de respuesta efectora** en la inmunidad adaptativa:

- **Respuesta humoral**, desarrollada por los linfocitos B y coordinada por los TH2.
- **Respuesta celular**, desarrollada, fundamentalmente, por los linfocitos T citotóxicos y coordinada por los TH1; esta puede ser muy heterogénea.

5.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria

La **respuesta de anticuerpos (Ac)** desempeña un gran papel en la **defensa** frente a bacterias, antígenos solubles (toxinas), virus, protozoos y otros parásitos extracelulares.

La respuesta puede ser de **dos tipos**:

- La **respuesta primaria** se produce la primera vez que el sistema inmunitario entra en contacto con el antígeno en cuestión. Se caracteriza por que, después de la exposición al antígeno, se originan las siguientes fases:
 - **Fase de latencia (5-7 días)**. En esta fase todavía no aparecen anticuerpos.
 - **Fase de incremento**. La concentración de los anticuerpos séricos aumenta en progresión geométrica hasta alcanzar la siguiente fase.
 - **Fase de meseta**. La secreción se mantiene durante unos días (3-5 días) y, a continuación, desciende lenta, pero progresivamente, en los siguientes 10-15 días.

En las fases iniciales de la respuesta primaria, **los anticuerpos son siempre de la clase IgM** (inmunoglobulina M) y con baja afinidad por el antígeno. En esta fase se producen las señales necesarias para inducir la formación de linfocitos memoria y para el cambio de clase de la inmunoglobulina.

- La **respuesta secundaria** tiene lugar cuando el sistema inmunitario encuentra un antígeno por segunda vez o en subsiguientes ocasiones. Se distingue de la primaria por:
 - Mayor rapidez en instaurarse, es decir, presenta una fase de latencia más corta.
 - Los anticuerpos duran más tiempo en el suero (fase de meseta más prolongada).
 - El título de anticuerpos alcanza un valor mucho más alto (mayor potencia).
 - Los anticuerpos, en vez de IgM son IgG, IgA o IgE (revisese cambio de clase o isotipo del linfocito B en el tema 3, subapartado Secuencia de la sinapsis inmunitaria).
 - La afinidad de los anticuerpos por el antígeno es mayor.

Recuerda

- La presencia de IgM específica para el microorganismo sospechado permite detectar primoinfecciones agudas.

Las características de mayor potencia y rapidez de la respuesta secundaria se deben a:

- Un mayor número de linfocitos B y T, seleccionados para el antígeno (Ag), que en la respuesta primaria (células de memoria). Las estrategias de vacunación se basan en generar linfocitos de memoria por exposición a antígenos atemperados respecto a su patogenicidad, de modo que, en caso de infección por el patógeno, se pueda establecer rápidamente una respuesta secundaria.
- Las células B de memoria generadas han experimentado hipermutaciones somáticas puntuales en la zona de unión al antígeno que les confieren mayor afinidad por este **MIR 15-16, 49**.

Recuerda

- La respuesta primaria está mediada por células vírgenes y la secundaria por células de memoria.

Antígenos T-dependientes

La mayoría de los linfocitos B específicos necesitan la ayuda de linfocitos T colaboradores para activarse, proliferar y diferenciarse hacia células secretoras de anticuerpos. Estos linfocitos B productores de la respuesta de anticuerpos T-dependiente (timo-dependiente) se localizan principalmente en los folículos linfoides de los ganglios.

La cooperación T-B se establece gracias al papel de los linfocitos B como células presentadoras de Ag (CPA).

Los linfocitos B, específicos para un epítipo, tras reconocer el Ag con su Ig de superficie, endocitan todo el antígeno, lo procesan (degradación y desnaturalización) y pasan a expresar péptidos del antígeno en su membrana, unidos a las moléculas CPH (complejo principal de histocompatibilidad) de clase II.

Los linfocitos T colaboradores (*helper* 2, con un receptor de la célula T (RCT) capaz de reconocer el antígeno unido al CPH de clase II, se unen a él y se activan, transmitiendo a su vez **señales de activación al linfocito B**:

- La **interleucina 4 (IL-4)** promueve la proliferación de los linfocitos B activados, así como la diferenciación de los linfocitos B que están proliferando.
- **Interacción CD40 (célula B) con CD40L (CD154) de la célula T** colaboradora (*helper*) induciendo el cambio de isotipo de las Ig del linfocito B de IgM a IgG, A, E.

Como resultado final de la respuesta T-dependiente, se genera un gran número de células secretoras de anticuerpos específicos y linfocitos B memoria, que permitirán la respuesta secundaria tras subsiguientes contactos con el mismo antígeno.



■ Antígenos T-independientes

Existe un pequeño número de sustancias, conocidas como antígenos T-independientes, que son capaces de inducir la respuesta de anticuerpos sin necesidad de la cooperación de los linfocitos T. Entre ellos están:

- Lipopolisacárido (LPS) de la endotoxina bacteriana de gram (-).
- Flagelina polimérica microbiana.
- Polisacáridos: dextrano, levano, entre otros.
- Polímeros de D-aminoácidos.

Se caracterizan por ser **estructuras poliméricas** en las que los determinantes antigénicos se repiten muchas veces, además de por ser resistentes a la degradación metabólica, por no ser presentados a través de las moléculas del sistema HLA (antígeno leucocitario humano). Frente a estos antígenos, la respuesta siempre tiene características de respuesta primaria, aunque se hayan tenido contactos previos con el antígeno: se producen de forma muy mayoritaria anticuerpos IgM y no existe memoria inmunitaria, ya que la interacción entre el linfocito B y el linfocito T es necesaria para generar el cambio de isotipo de inmunoglobulina y para generar la memoria inmunológica B **► MIR 20-21, 36**. Se debe recordar que existe una subpoblación de linfocitos B que expresan el marcador CD5, muy implicada en la respuesta de anticuerpos timoindpendiente. Esta población celular no genera memoria, pero puede producir cierta cantidad de IgG. Su funcionalidad es mínima en niños, especialmente menores de 2-3 años, y se ve afectada por la inmunosenescencia.

Es posible incrementar la inmunogenicidad de los antígenos polisacáridos conjugándose con un *carrier* proteico, de modo que se consiga una respuesta T-dependiente. Esta estrategia es la que siguen las nuevas vacunas conjugadas contra las bacterias encapsuladas como el neumococo o *Haemophilus*. Parte de los linfocitos B productores de anticuerpos contra antígenos T-independientes se encuentra en el bazo. Tras una esplenectomía, se producen respuestas deficientes frente a ese tipo de antígenos.

5.3. Respuestas de las células T. Cooperación y citotoxicidad

Tras la activación específica de antígeno del linfocito T en la sinapsis inmunitaria (véase el subapartado 3.1. Linfocitos T), se pueden presentar diferentes **mecanismos efectores**. Se puede clasificar al linfocito T desde el punto de vista funcional en **T citotóxico** y en **T colaborador** (cooperador o *helper*).

■ Linfocitos T citotóxicos

Este tipo de respuestas son esenciales en la **defensa contra virus** y en la eliminación de otros microorganismos: *Candida*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma* y micobacterias, entre otros.

En la respuesta de citotoxicidad específica, los linfocitos T *helper* juegan un papel fundamental como células colaboradoras (TH1). La función cooperadora depende, en su mayor parte, de la acción de las interleucinas (IL-2, interferón [IFN] gamma...) que actúan sobre las células efectoras (T citotóxicos) y sobre los macrófagos, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Los **linfocitos T citotóxicos (TC)** reconocen el antígeno en asociación con las moléculas CPH en la membrana celular de otras células y, una vez activadas, lisan dichas células (células diana).

El principal papel biológico de los linfocitos TC es intervenir en la eliminación de las células infectadas por virus y células no infectadas, pero que son detectadas como extrañas, como las tumorales o las de los órganos trasplantados. La mayor parte de los linfocitos TC son CD8+.

Generación de linfocitos T citotóxicos. Al igual que la respuesta de anticuerpos, obedece a los mismos principios vistos con anterioridad:

- **Selección por el Ag** de los escasos linfocitos específicos existentes antes del estímulo antigénico.
- **Amplificación clonal** de los linfocitos seleccionados mediante un proceso de proliferación selectiva. El número incrementado de linfocitos T CD8+ específicos garantiza que la respuesta secundaria sea más potente y rápida.

La **respuesta citotóxica** se desarrolla en tres etapas:

- **Reconocimiento del Ag.** Los linfocitos T citotóxicos reconocen el Ag unido a moléculas CPH propias, o bien reconocen exclusivamente (sin necesidad de que presenten ningún antígeno) las moléculas CPH presentes en células alogénicas (por ejemplo, en el caso de un trasplante de órganos de un donante no HLA-idéntico).
- **Activación.** Se activan y expresan receptores de IL-2. Para que puedan proliferar y manifestar su función citolítica, requieren que otras células los estimulen con IL-2 (suelen ser linfocitos TH1 próximos).
- **Destrucción de las células diana.** Como respuesta a la IL-2, los linfocitos citotóxicos proliferan y se activan de modo que, al entrar en contacto con las células diana que expresan el antígeno, inducen su apoptosis (principalmente vía perforinas/granzimas/caspasas). Una vez han destruido la célula, pueden seguir ejerciendo su efecto citotóxico sobre otras células, ya que la acción lítica es específica contra la diana y no existe daño contra la propia célula efectora de la respuesta.

■ Linfocitos T colaboradores

Los **linfocitos T colaboradores** modulan la respuesta inmunitaria ofreciendo su colaboración, en forma de citocinas, a otras células del sistema inmunitario. Los linfocitos T funcionalmente colaboradores son en su mayoría CD4+. Estas células se clasificaban clásicamente en **diversas categorías** determinadas por el **patrón de citocinas** que son capaces de producir; son:

- **TH1:** producen IL-2 e IFN-gamma. Controlan las reacciones de inmunidad celular, que son especialmente útiles en infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular o que son capaces de resistir dentro de las células (micobacterias). Aportan citocinas que potencian la actividad de linfocitos T citotóxicos, *natural killer* (NK) y macrófagos.
- **TH2:** producen IL-4, IL-5 e IL-13 y colaboran en las reacciones de inmunidad humoral (anticuerpos) mediante su capacidad de actuar sobre linfocitos B (LB) y células plasmáticas, fundamentales para neutralizar toxinas e infecciones por gérmenes de crecimiento extracelular **► MIR 17-18, 58**. Son muy relevantes en las respuestas por IgE. La IL-5 es además, un factor fundamental en la supervivencia, proliferación y activación el eosinófilo **► MIR 23-24, 39-NM**.

- **TH3:** producen IL-10 y factor de crecimiento transformante (TGF) beta, y tienen funciones reguladoras o supresoras. Expresan los marcadores CD25 y FOXP3 (además de CD3 y CD4) y son negativos para CD127. Se han descrito alteraciones en el número y/o función de las células T reguladoras (Treg) en grupos de pacientes con diferentes enfermedades inmunomediadas (enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartropatías, uveítis no infecciosas...) ► MIR 22-23, 36; MIR 21-22, 37.
- **TH17:** producen entre otras IL-17 e IL-22. Participan de forma importante en la defensa frente a infecciones por hongos, como *Candida*, y frente a algunas infecciones bacterianas. La disregulación de la respuesta inmunitaria hacia esta vía parece estar detrás de la fisiopatogenia de algunas enfermedades de base inmunitaria como la psoriasis, espondiloartropatías y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras, que hasta ahora se consideraban mediadas principalmente por una disregulación TH1.
- Los THF, LT *helper* foliculares, producen IL-21 y son fundamentales para una correcta formación de la estructura de los centros germinales. Colaboran con los LB para su maduración a plasmablastos y posteriormente a células plasmáticas.

En la **Tabla 5.1** y **Figura 5.1** se resume lo que acabamos de ver:

	PRODUCE	INTERVIENE	IMPLICACIÓN
TH1	IL-2, IFN- γ , TNF- β	Inmunidad celular	Infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular
TH2	IL-4, IL-5, IL-13	Inmunidad humoral	Infecciones de crecimiento extracelular. Respuestas IgE (mastocitos y eosinófilos)
TH3	IL-10, TGF- β	Funciones reguladoras	Regulación de la inhibición de respuesta inmunitaria Regulación linfocitos autorreactivos
THF	IL-21	Organización centrogerminal	Diferenciación de LB a plasmablastos y células plasmáticas

Tabla 5.1. Características de los linfocitos TH.

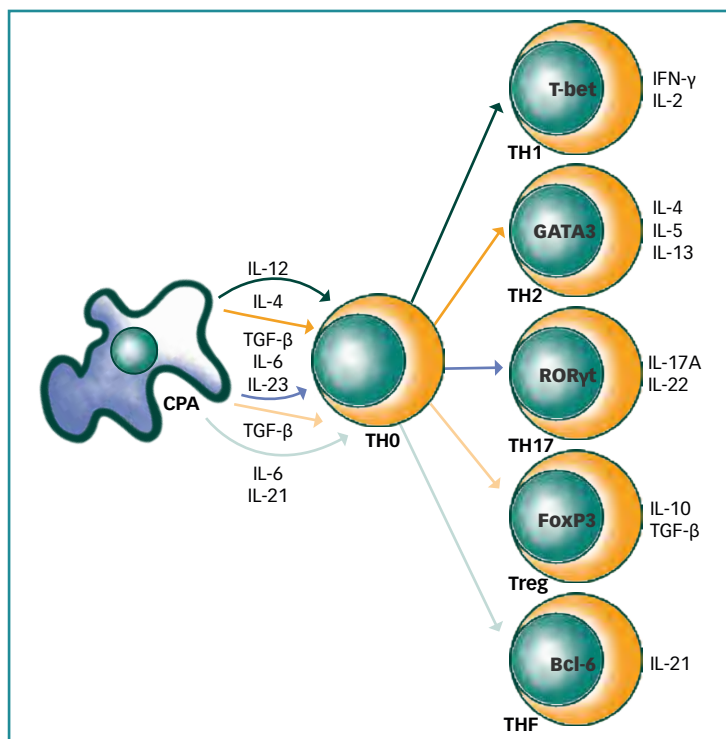


Figura 5.1. Grupos efectores de TH. Se representan las principales interleucinas implicadas en la activación de los diferentes grupos, así como las producidas por ellos.

El **tipo de respuesta** de linfocitos colaboradores que se desarrolle frente a un antígeno concreto es tremendamente importante y puede significar que el desarrollo de la respuesta concluya en desenlaces tan opuestos como la curación o la aparición de formas graves de enfermedad.

El que un linfocito virgen TH se convierta en TH1, TH2, Treg o TH17 depende de múltiples factores, tanto genéticos como adquiridos (muchos no están todavía bien caracterizados). El mejor conocido es la citocina con la que se ha coestimulado en el momento de reconocer el antígeno. Si es IL-12, se convertirá en TH1, y si, por el contrario, es IL-4, se convertirá en TH2; un microambiente rico en TGF-beta, IL-10 e IL-2 favorece la inducción de Treg y TGF-beta e IL-6 hacia TH-17 ► MIR 18-19, 55; MIR 13-14, 56.

5.4. Alorreactividad

La alorreactividad (o alorreconocimiento) es el hecho de que una gran proporción de los linfocitos T de un individuo reconocen, sin necesidad de inmunización previa, las moléculas CPH alogénicas distintas a las propias (de otro individuo genéticamente distinto de la misma especie), es decir, las **variantes polimórficas expresadas por otras personas**.

Es importante comprender la alorreactividad para el posterior estudio de los fenómenos de rechazo de órganos en el trasplante y en la enfermedad injerto contra huésped.

No se conocen los mecanismos exactos del alorreconocimiento. Se consideran varias posibilidades de reconocimiento por parte del RCT, siendo la principal que las regiones polimórficas de las moléculas CPH alogénicas, no presentes en el individuo receptor, son reconocidas como el CPH propio con un Ag incorporado. La existencia de una gran proporción de linfocitos T alorreactivos determina que la respuesta a estos antígenos tras una estimulación primaria sea ya muy considerable.

5.5. Tolerancia

Se trata de un estado de **ausencia de reactividad específica para antígenos concretos** que se adquiere de forma activa. La más importante es la autotolerancia, que permite que el sistema inmunitario de un individuo no ataque a las células de su propio organismo.

Los mecanismos de tolerancia pueden establecerse a nivel central en los órganos linfoides primarios, durante la génesis y diferenciación de las células (timo en células T y médula ósea en células B) y a nivel periférico en los órganos linfoides secundarios, sobre células adultas. La tolerancia establecida a nivel central sobre los linfocitos B en la médula ósea es menos efectiva que la realizada sobre los linfocitos T en el timo, de tal modo que se considera que la presencia de un pequeño número de linfocitos B levemente autorreactivos es normal. No obstante, estos permanecen inactivos por la falta de colaboración de los linfocitos TH.

Se conocen **varios mecanismos** para establecer la tolerancia:

- **Delección clonal.** Representa el principal mecanismo de la "tolerancia a nivel central" por el que se eliminan las células autorreactivas. Gracias a él, se garantiza que los linfocitos maduros que dejan los órganos linfoides y van hacia tejidos periféricos no respondan a antígenos propios.



- **Anergia clonal.** Pérdida de la capacidad de respuesta a su antígeno de células concretas. Se produce cuando la célula presentadora de antígeno confiere estimulación antigénica al linfocito TH con activación de la 1.ª señal (CD3), en ausencia de coestimulación (2.ª señal).
- **Supresión activa.** Inhibición de la actividad celular por interacción con otras células, básicamente mediante secreción de citocinas inhibitorias como TGF-beta e IL-10 (población TH3).
- **Desviación de la respuesta.** Por ejemplo, al cambiar una respuesta de TH1 a TH2.

5.6. Envejecimiento e inmunidad

Al iniciarse la vida adulta, comienza una **disminución lenta y permanente en la inmunidad**. El primer cambio aparece en el timo, órgano que comienza a atrofiarse después de la adolescencia y que, en la mitad de la edad adulta, solo tiene un 15% de su tamaño original ▶ MIR 23-24, 162-GR.

La **capacidad de detectar nuevas moléculas** extrañas **se va perdiendo** con la edad, ya que progresivamente disminuye el compartimento de linfocitos vírgenes, lo que conlleva que la incidencia de infecciones y neoplasias se incremente.

Los **anticuerpos** se elaboran de forma **más lenta y menos efectiva**, por lo que el efecto protector de vacunas, como la de la gripe, a veces no se produce y los resultados de las campañas de vacunación en la tercera edad no suelen ser los esperados.

También es frecuente en el anciano la **aparición de autoanticuerpos** en títulos bajos. Algunos estudios han observado que la prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en título bajo en población mayor de 65 años podría encontrarse alrededor del 15%. Sin embargo, la mayoría de las veces estos no son patogénicos ni causan clínicamente la enfermedad autoinmunitaria, pues hay que recordar que este tipo de enfermedades, con alguna excepción como el pénfigo y el penfigoide, no son típicas de ancianos.

Casos clínicos

La vacuna neumocócica de polisacáridos PPSV23 genera una respuesta inmunitaria de tipo timoindependiente frente a 23 subtipos de neumococos. La inmunización con dosis repetidas de PPSV23:

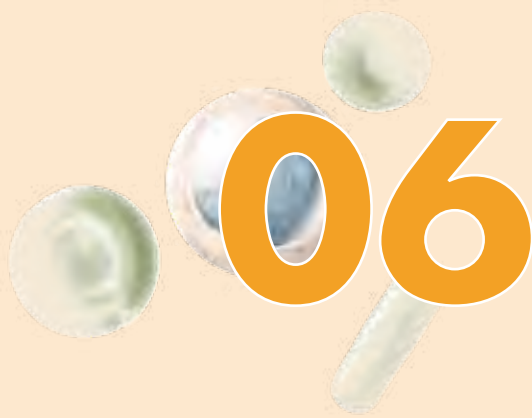
- 1) Está indicada en niños menores de dos años en situación de riesgo.
- 2) Induce una respuesta secundaria con altos niveles de IgG específica.
- 3) Inducen maduración de la afinidad de los anticuerpos generados.
- 4) No genera memoria inmunológica.

RC: 4

Tras la presentación de un antígeno parasitario por una célula presentadora, los linfocitos TH2 producen preferentemente:

- 1) Interferón gamma e interleucina 12.
- 2) Interleucina 4 e interleucina 5.
- 3) Interleucina 17 e interleucina 22.
- 4) Interleucina 10 y *Transforming Growth factor* beta (TGF-beta).

RC: 2



Complemento

Orientación MIR

Este es un tema que ha vuelto a ser preguntado de forma directa en el MIR en los últimos años. Además, su transversalidad hace que sea necesario tener claros todos los conceptos para poder resolver cuestiones de otros temas más preguntados de la asignatura, como son las inmunodeficiencias y el trasplante.

Preguntas MIR

- MIR 18-19, 54-DM
- MIR 16-17, 49; MIR 16-17, 51
- MIR 15-16, 48

Conceptos clave

- El complemento es un sistema multiproteico de activación en cascada cuya misión consiste en marcar a las células potencialmente peligrosas para ser fagocitadas y, si fuese posible, llenar la membrana plasmática de poros por donde entren agua e iones que produzcan la descompensación de la homeostasis intracitoplásmica.
- Existen tres vías de activación: la clásica, la alternativa y la de las lectinas.
- La principal deficiencia de factores del complemento a escala mundial es la de C9. En el caso particular de Europa es la de C1 inhibidor.
- El déficit de los factores de la vía clásica se asocia a una mayor predisposición a padecer enfermedades autoinmunitarias, mientras que el déficit de los factores de la vía común produce mayor susceptibilidad a infecciones ► **MIR 16-17, 51**.

El **sistema del complemento** consiste en una cascada de **activación enzimática de un conjunto de proteínas**, cuya finalidad principal es la de producir la **lisis bacteriana**.

Los componentes del complemento son **más de 30 proteínas séricas**, la mayoría de las cuales se sintetizan en el hepatocito. Este sistema se encuadra dentro de la inmunidad innata o inespecífica, aunque, como se verá, posee un nexo con la inmunidad específica o adaptativa gracias a una de sus vías de activación.

6.1. Funciones del complemento

Las **funciones** del complemento son las siguientes:

- **Lisis del microorganismo o célula diana.**
- **Actuar como anafilotoxinas**, reclutando células para la respuesta inflamatoria.
- **Amplificación de la respuesta humoral específica.**
- **Eliminación de los inmunocomplejos:** función realizada por la vía clásica.

6.2. Vías de activación del complemento

Clásicamente, se describían **dos vías de activación del complemento**: la vía **clásica** y la vía **alternativa**. Más recientemente se ha descrito una **tercera vía** de activación, la **vía de las lectinas unificadoras de manosa** (en inglés, vía de las MBL), que es importante conocer, puesto que en la actualidad ya se han caracterizado deficiencias causadas por alteraciones en proteínas propias de esta vía. Es prioritario conocer también las diferencias en la activación de cada vía (**Figura 6.1**).

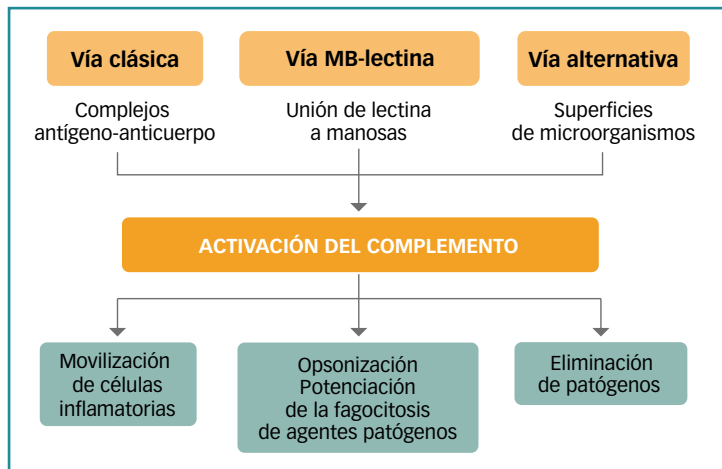


Figura 6.1. Vías de activación del complemento.

■ Vía clásica

Se inicia por la unión del C1q al Fc de las inmunoglobulinas G y M (excepto G4). Por tanto, esta vía es el **nexo del sistema del complemento con la inmunidad específica**. Necesariamente, para que se active esta vía, el anticuerpo se debe encontrar unido específicamente a su antígeno, por lo que forma entonces los denominados inmunocomplejos.

En definitiva, la vía clásica **se activa cuando reconoce inmunocomplejos** (antígeno-anticuerpo). En esta vía participan los factores C4 y C2, originándose finalmente una convertasa de C3 de la vía clásica (C4b2a).

■ Vía alternativa

La ruta alternativa **se activa directamente sobre la superficie de muchos microorganismos** a través de los factores C3, que se autoescinde y además puede ser escindido por la convertasa de C3 formada junto al factor B (C3bBb). El principal desencadenante de la activación de esta vía es el reconocimiento de LPS (lipopolisacáridos). Es, sobre todo en los primeros años de vida, el principal mecanismo de defensa frente a bacterias encapsuladas.

■ Vía de las lectinas

Su mecanismo de activación es, en esencia, **equivalente al de la vía alternativa** en el sentido de que se produce directamente el reconocimiento de un PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*) sobre la superficie microbiana.

Los antígenos microbianos reconocidos son específicamente manosas y las proteínas del complemento que inician esta vía son las lectinas. Finalmente, se produce la escisión de C4 y C2 y da lugar a la misma convertasa de C3 que en la vía clásica (C4b2a).

6.3. Vía común

Independientemente de la vía que inicie la activación, **todas convergen en la formación de una C3 convertasa**, punto desde el que se pone en marcha una ruta común para la formación del complejo de ataque a la membrana, CAM (en inglés, MAC).

El CAM se forma por el ensamblaje de las proteínas C5, C6, C7, C8 y C9 sobre la membrana microbiana, formando en ella un poro, cuyo efecto esencial es producir un notable desequilibrio osmótico en el microorganismo, que conduce a su lisis. Para permitir la formación de este CAM, es imprescindible que se produzca la escisión de C5 en dos fragmentos (C5a y C5b), mediante las denominadas C5 convertasas de la vía clásica (C4b2a3b), de la vía alternativa (C3bBb3b) y de la vía de las lectinas (C4b2a3b).

6.4. Regulación del complemento

El complemento, **por su vía alternativa**, sufre una **activación permanente** por la hidrólisis espontánea de C3, por lo que necesita unas vías de regulación finas y precisas que eviten la producción de daños tisulares al propio individuo por el estado de inflamación continuo. Destacan C1 inhibitor (C1inh), FH, FI, C4BP, CD46 (MCP), DAF y CD59.

Existen varias **formas de regulación** del complemento:

- Labilidad de las proteínas del complemento, es decir, se degradan fácilmente.
- C1inh, que se une a C1r y C1s del complejo C1 y los inactiva.
- Proteínas de control del complemento (CCP), que inactivan la formación de C3 convertasas.



6.5. Receptores para el complemento

Los **receptores para el complemento** son los siguientes:

- **CR1 (= CD35)**. Su ligando es, sobre todo, el componente C3b, y en menor medida, el iC3b, así como C4b. Sus principales funciones son:
 - Receptor opsónico en fagocitos, mediante el que reconocen y engullen mejor los microorganismos recubiertos con C3b ► **MIR 16-17, 49**.
 - Los eritrocitos y plaquetas captan a través de este receptor inmuno-complejos opsonizados y los llevan a los fagocitos "carroñeros" del sistema reticuloendotelial.
Su defecto se ha asociado como un factor genético de predisposición a lupus.
- **CR2 (= CD21)**. Se une a varios productos de degradación derivados del C3b (como iC3b y C3dg). También puede ligarse con el virus de Epstein-Barr.
- **CR3 (=CD11bCD18 o Mac-1)**. Une iC3b e ICAM-1. Interviene en la fagocitosis.
- **CR4 (=CD11cCD18)**. Une iC3b. Interviene en la fagocitosis.

6.6. Complemento e inflamación

El sistema del complemento interviene de forma decisiva en el **desencadenamiento de la inflamación**, debido a la actividad quimiotáctica de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a. De ellas, la más potente es C5a.

De su acción se derivan los siguientes **efectos**:

- En **neutrófilos**. Aumento de las moléculas de adhesión y potenciación del estallido respiratorio (producción de radicales libres).
- En **mastocitos**. Provocan la desgranulación, con el consecuente aumento de la permeabilidad.

■ Circulación extracorpórea y complemento

Durante el paso de la sangre por circuitos extracorpóreos se produce una notable producción de anafilotoxinas, con las consiguientes secuelas clínicas.

El contacto del plasma con las membranas de los aparatos de hemodiálisis produce la activación de la vía alternativa del complemento, lo que causa una granulopenia transitoria durante los primeros minutos de la diálisis. Unos efectos similares, pero más intensos, ocurren durante el *bypass* cardiopulmonar; en este caso, también se activa la vía clásica.

6.7. Cascada de las cininas

Es un **sistema de formación de mediadores en cascada del plasma**; los otros son el sistema del complemento y la cascada de la coagulación y la fibrinólisis.

En la vía de las cininas, el C1inh inhibe la enzima kaliceína, que es la responsable de la conversión del cininógeno en bradicinina, molécula que incrementa notablemente la permeabilidad vascular.

En los pacientes con edema angioneurótico familiar, está aumentada la actividad de la enzima por la deficiencia del C1 inhibidor, cuantitativa o cualitativa. La deficiencia de factores de complemento más frecuente en Europa es la de C1inh ► **MIR 18-19, 54-DM; MIR 15-16, 48**.

Más adelante veremos este tema con más detalle en el tema 8, Inmunodeficiencias.

Casos clínicos

El sistema plasmático de complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la respuesta inmune. Señale la opción correcta entre los siguientes enunciados referentes a dicho sistema:

- 1) Las deficiencias de los componentes finales del sistema se manifiestan fundamentalmente por enfermedades de tipo autoinmune debido al depósito de inmunocomplejos.
- 2) La deficiencia del componente C2 provoca fundamentalmente infecciones de repetición por bacterias del grupo Neisseria.
- 3) El diagnóstico de edema angioneurótico hereditario se establece mediante la cuantificación de los niveles séricos circulantes y/o el estudio de la actividad funcional del C1-inhibidor.
- 4) El estudio de la actividad hemolítica total del sistema de complemento no aporta datos de interés en el estudio de las deficiencias de dicho sistema.

RC: 3

¿Por cuál de estas rutas de activación es más fuerte el primer enlace que fija el complemento a los patógenos?

- 1) Vía clásica.
- 2) Vía alternativa.
- 3) Vía de las lectinas.
- 4) Fase lítica.

RC: 2



Inmunología clínica

Orientación MIR

Este es un tema importante. En los últimos años, las preguntas de inmunología clínica se han consolidado, y lo cierto es que algunas son tan clínicas que equivalen a las de otras asignaturas (Infecciosas, Reumatología...). Se debe estudiar el tema con detenimiento, sin pasarlo por alto.

Preguntas MIR

- ▷ MIR 23-24, 36; MIR 23-24, 38; MIR 23-24, 156-HM
- ▷ MIR 22-23, 38
- ▷ MIR 20-21, 38-DM; MIR 20-21, 39-AL
- ▷ MIR 17-18, 59
- ▷ MIR 16-17, 141
- ▷ MIR 14-15, 218
- ▷ MIR 12-13, 163; MIR 12-13, 213

Conceptos clave

- El estudio de expresión de moléculas y la cuantificación de las poblaciones de linfocitos (B, T CD4, T CD8 y NK) y el cociente CD4/CD8 mediante citometría de flujo son las herramientas más utilizadas para valorar el grado de competencia inmunitaria.
- En un trasplante de órganos, la primera compatibilidad que se debe asegurar es la de grupo sanguíneo ABO, debido a la presencia en la sangre de los anticuerpos naturales frente a los GS.
- La influencia de la compatibilidad CPH entre donante y receptor varía de unos trasplantes a otros; resulta máxima en médula ósea y poco importante en el trasplante hepático.
- Se ha determinado que la principal compatibilidad de CPH, de cara a la compatibilidad de órgano, es la de los CPH de clase II, concretamente DR.
- Se han descrito tres tipos de mecanismo de rechazo: hiperagudo (inmunidad humoral), agudo (inmunidad celular) y crónico (no se conoce su causa).
- La enfermedad de injerto contra huésped es una situación parecida al rechazo agudo de órganos en la que el rechazado es el cuerpo del receptor del tejido y los atacantes los linfocitos T del donante. La casi totalidad de los casos se producen tras un trasplante de médula ósea, y su clínica es similar a un cuadro autoinmunitario: alteraciones cutáneas, hepáticas (colangitis con colestasis), gastrointestinales (malabsorción), artritis y bronquiolitis obliterante.
- La manifestación más específica de la EICH es la bronquiolitis obliterante, mientras que lo más frecuente son las manifestaciones cutáneas.
- La hipersensibilidad consiste en el desarrollo de una respuesta inmunitaria dirigida contra elementos que no deberían ser considerados como extraños o hacia elementos patógenos, pero de una forma inadecuada.
- Se han descrito cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad: I (anafiláctica), II (citotóxica), III (por inmunocomplejos) y IV (mediada por células).
- El rechazo hiperagudo es una reacción de hipersensibilidad tipo II y el rechazo agudo es de tipo IV.
- La inmunovigilancia es una teoría que sostiene que, al surgir células mutantes con potencialidad maligna, estas son reconocidas y eliminadas por las células del sistema inmunitario (fundamentalmente, las células T y NK). Los fallos en esta respuesta inmunitaria, como el retardo en la respuesta, llevarían a la aparición de tumores.

La inmunología clínica comprende múltiples facetas, entre las que se encuentra el **trasplante**, la **patología alérgica**, la **autoinmunidad** y las **inmunodeficiencias**. Estas últimas, por ser un tema amplio e importante en el estudio del MIR, se tratarán en un tema aparte.

7.1. Trasplante de órganos

■ Generalidades

El **trasplante** consiste en la **sustitución de un órgano o tejido enfermo por otro que funcione adecuadamente**.

España es el país con mayor tasa de donación del mundo; a pesar de esto aproximadamente el 10% de los receptores fallecen durante su período en lista de espera. Existe un marco legal que regula los trasplantes en España y que tiene su base en el Real Decreto 426/1980, que contempla, entre otros, los siguientes pilares fundamentales:

- El **carácter altruista** de la donación y la no comercialización de los órganos.
- La **garantía de anonimato** del donante.
- **Equidad en el acceso al trasplante**.

Todo el proceso de donación se realiza a través del **Sistema Nacional de Salud** (SNS) y tiene carácter de gratuidad. La **Organización Nacional de Trasplantes** (ONT) es la organización dependiente del Ministerio de Sanidad que actúa como coordinadora y se encarga de desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización clínica de órganos, tejidos y células. Su estructura se basa en una organización en red que actúa en **tres niveles**: Coordinación Nacional, Coordinación Autonómica y Coordinación Hospitalaria.

La indicación de un trasplante se produce en personas que sufren un daño irreversible en algún órgano y para las que el trasplante es la única alternativa de tratamiento que puede evitar su muerte o supone un incremento significativo de su calidad de vida.

Los **criterios** que se tienen en cuenta a la hora de distribuir los órganos disponibles son **clínicos** (compatibilidad, datos antropométricos, situación clínica del paciente) y **territoriales** (para minimizar el tiempo de isquemia). La llamada urgencia 0 es una situación clínica que establece una prioridad absoluta para todo el territorio nacional para ese receptor.

Se consideran un **órgano** aquellas **estructuras que requieren un acceso vascular (arterial y venoso)**. Los principales órganos que son objeto de donación son los riñones, el hígado, el corazón, el páncreas, el intestino y los pulmones. Son considerados **tejidos** en el trasplante aquellos que no precisan que se realice una **conexión de vasos (arterias y venas)**. Los principales tejidos que son objeto de trasplante son córneas, piel, segmentos vasculares, válvulas cardíacas, tejidos osteotendinosos (hueso, tendón...) y algunas estirpes celulares.

■ Fuentes de donación

Existen dos **tipos principales de donantes**, **donante cadáver** y **donante vivo**. En España, se considera a un individuo como potencial donante cadáver si en vida no ha expresado lo contrario. En caso de no existir voluntad expresa, siempre se pregunta a la familia y se respeta su decisión (consentimiento familiar). Entre los donantes cadáver se puede establecer el tipo de donante en muerte encefálica y el donante en asistolia.

La **donación de donante vivo**, a pesar de su incremento en la última década en España, sigue siendo una donación minoritaria (representa entre el 10-15% del total de donaciones de trasplante renal). Está estrictamente regulada, prevaleciendo en todo momento el carácter altruista y desinteresado.

Dentro de los donantes vivos, la donación puede ser **directa** (existe un vínculo afectivo entre donante y receptor) o **indirecta** (el donante no está relacionado con el receptor). La donación de donante vivo indirecta sucede cuando, por motivos médicos (generalmente problemas de compatibilidad entre donante y receptor), no se puede producir la donación directa; en este caso, se han establecido unos canales que permiten no perder esa donación, como es el trasplante cruzado y el intercambio con la lista de donante cadáver.

Desde un punto de vista clínico, las ventajas de la donación renal de donante vivo son que permite la programación del trasplante y el inicio previo de la inmunosupresión; en caso de progenitores o hermanos haploidénticos, suele aportar buena compatibilidad HLA (antígeno leucocitario humano), posibilita tiempos de isquemia muy reducidos; acorta el deterioro clínico del receptor durante su espera en lista, y se ha observado una mejoría del tiempo de supervivencia del injerto respecto al trasplante renal de donante cadáver.

■ Tipos de trasplante

Según la pareja **donante-receptor**:

- **Xenotrasplante**. El donante y el receptor son de especies animales distintas.
- **Alogénico**. Donante y receptor son de la misma especie, pero distintos genéticamente.
- **Singénico**. Donante y receptor son genéticamente idénticos.
- **Autólogo**. De células o tejidos procedentes del propio receptor.

Según la **topología del trasplante**:

- **Ortotópico**. El injerto se coloca en el receptor en su lugar anatómico original.
- **Heterotópico**. La localización del injerto en el receptor es diferente a su lugar anatómico original.

■ Compatibilidad en el trasplante de órganos

El riñón es el órgano para el que se realiza un mayor número de trasplantes. Por ser un órgano para el que la compatibilidad HLA es de especial importancia, nos vamos a centrar principalmente en el trasplante renal.

En la práctica, antes de realizar un trasplante se deben tener en cuenta tres elementos en la **evaluación de la compatibilidad** donante-receptor:

- En primer lugar, el **grupo sanguíneo ABO** ► MIR 16-17, 141.
- El **grado de semejanza entre los fenotipos HLA** entre donante y receptor. La influencia de la compatibilidad HLA entre donante y receptor varía de unos trasplantes a otros. En el trasplante hepático, por razones aún no muy bien aclaradas, la importancia de la compatibilidad HLA donante-receptor es inferior a la del resto de los órganos.



Una peculiaridad especial la representa el trasplante de córnea, tejido que, por no estar vascularizado, no es accesible para los linfocitos T citotóxicos en condiciones normales y, por tanto, la compatibilidad HLA carece totalmente de importancia en un primer trasplante. Asimismo, distintos HLA parecen tener una importancia diferente en el rechazo de los injertos, atribuyéndose una mayor influencia al DR. La gradación de la importancia de la compatibilidad sería en el siguiente orden:

$$DR > B > A > C$$

- La **existencia**, previa al trasplante, de **anticuerpos** en el receptor que puedan estar dirigidos contra los antígenos HLA del donante. Se denominan DSA (*donor-specific antibody*). En los laboratorios de Inmunología existen diversos procedimientos que nos permiten conocer la existencia de estos anticuerpos y su especificidad (es decir, frente a qué variantes polimórficas de HLA se dirigen). De forma periódica, a los pacientes que se incluyen en lista de espera se les realizan pruebas para la identificación de la presencia y especificidades de estos anticuerpos y se incluyen esos datos en la lista de espera, junto con las variantes HLA del propio paciente (tipaje HLA del receptor).

Cuando se produce la donación, se procede a obtener el tipaje HLA del donante y, cruzando los datos del donante con los datos del receptor, se realiza la denominada prueba cruzada virtual. De esta forma, nos permite obtener un primer filtrado de qué receptores, *a priori*, no tendrían una prueba cruzada positiva real.

La prueba cruzada consiste en la realización de una incubación entre linfocitos del donante y sueros de los posibles receptores; de esta forma, si en la sangre del receptor hay anticuerpos frente a las células del donante, se producirá su reconocimiento, considerándose entonces una prueba cruzada positiva, que invalidaría esa pareja donante-receptor (supondría el desarrollo de un rechazo hiperagudo si se realizase). La prueba cruzada es de obligatoria realización pretrasplante en el trasplante renal. La técnica clásica para la realización de la prueba cruzada se denomina linfocitotoxicidad; actualmente también existen otras técnicas, como la citometría de flujo, para su realización.

Recuerda

- En el trasplante de órganos sólidos, lo primero que hay que comprobar es la compatibilidad AB0.
- En el trasplante de médula ósea, la compatibilidad HLA debe ser del 100%, pero no se tiene en cuenta la compatibilidad AB0.

Tipos de rechazo

El **rechazo** es el **proceso** por el que el sistema inmunitario del receptor de un trasplante ataca al órgano que se ha trasplantado. Este rechazo, que es siempre de causa inmunitaria, no siempre implica los mismos mecanismos de respuesta inmunitaria. En función del tiempo de aparición, clásicamente se ha clasificado al rechazo de órgano trasplantado en:

- **Rechazo hiperagudo.** Aparece a las pocas horas del trasplante (durante las primeras 24 horas). Está causado por la existencia de anticuerpos preformados en la sangre del receptor contra el HLA del donante que fijan complemento sobre las células del injerto, destruyéndolas rápida y masivamente; su primera diana son las células

endoteliales. La incompatibilidad de grupo sanguíneo AB0, sería causa de rechazo hiperagudo. Es una de las peores complicaciones de un trasplante, es irreversible (el órgano trasplantado debe retirarse inmediatamente) y no responde a tratamientos inmunosupresores. Se debe prevenir realizando la prueba cruzada pretrasplante con suero del receptor y linfocitos del donante.

- **Rechazo agudo.** Aparece a las pocas semanas del trasplante de un órgano HLA no compatible (desde la primera semana hasta los primeros meses). La causa es la alorreactividad de los linfocitos T a través de una respuesta primaria de los linfocitos T CD8 contra las moléculas HLA de clase I del injerto, así como por la activación de los linfocitos T CD4 contra las moléculas HLA de clase II expresadas por las células dendríticas y monocitos del donante que se hallan presentes en el tejido trasplantado y que son distintas a los HLA del receptor. A este reconocimiento se le llama directo, los linfocitos T (LT) del receptor reconocen directamente las moléculas HLA distintas en la célula del donante. Existe posteriormente también un reconocimiento indirecto, por el que los linfocitos T CD4+ del receptor pueden reconocer fragmentos de HLA, como péptidos presentados sobre sus propias células presentadoras de antígeno.

El rechazo agudo acelerado ocurre unos días después del trasplante, y se debe a la reactivación de células T sensibilizadas previamente (es una respuesta secundaria).

Recuerda

- A mayor expresión de B7 por las células presentadoras del antígeno del donante, mayor es la tasa de rechazo agudo.

- **Rechazo crónico.** Aparece varios meses o incluso años después del trasplante y se manifiesta bajo la forma de una arteriosclerosis acelerada en el órgano injertado (arteritis obliterante), lo que hace que, por lo general, el envejecimiento de los órganos trasplantados tenga lugar de una forma más rápida que el que se desencadena de forma natural. La causa está poco clara, pero en trasplante renal parece tener una relación evidente con las diferencias en HLA entre donante y receptor. Cada vez se está conociendo más el papel que en el rechazo crónico pueden estar teniendo los DSA que se originan por estas incompatibilidades HLA durante el trasplante. De forma general ► **MIR 23-24, 36**, el rechazo crónico no responde a inmunosupresión (**Tabla 7.1**).

RECHAZO	HIPERAGUDO	AGUDO	CRÓNICO
Patogenia	RHS Tipo II (anticuerpos)	RHS Tipo IV (LT)	Arterioesclerosis acelerada (arteritis obliterante) Mecanismos inmunológicos mixtos
Tarda en aparecer	Horas postrasplante (< 24)	Semanas-meses postrasplante	Meses-años postrasplante
Comentario	Prevención: prueba cruzada con suero del receptor y linfocitos del donante Compatibilidad de GS-AB0	Alorreactividad Reconocimiento directo e indirecto	No existe tratamiento Envejecimiento acelerado del órgano

Tabla 7.1. Características de los distintos tipos de rechazo.
RHS: reacción de hipersensibilidad.

Prevencción del rechazo

El **órgano ideal** para trasplante es aquel que comparte todas las moléculas HLA presentes en el receptor. Esta situación es extremadamente rara y la alternativa razonable es encontrar la mayor compatibilidad posible.

Recuerda

- Las diferencias entre las moléculas HLA de clase II inducen a una respuesta alógena más fuerte que la inducida por las diferencias en clase I.

En el trasplante de órganos sólidos (renal), la **compatibilidad** debe establecerse, en primer lugar, a nivel de las moléculas CPH (complejo principal de histocompatibilidad) de clase II, especialmente DR, ya que dichas moléculas están directamente implicadas en la activación de la población mayoritaria de los linfocitos T *helper* (los CD4+).

Donante ABO incompatible

Como norma general, en el trasplante de órganos la primera y obligada característica de **compatibilidad entre donante y receptor** es la compatibilidad de **grupo sanguíneo ABO**. Existe experiencia de trasplantes ABO incompatibles y es un campo de interés que se inició especialmente en países con gran escasez de donantes y con preferencia en el donante vivo, ya que se necesita conocer la fecha de realización del trasplante para poder realizar el pretratamiento del receptor, necesario en este tipo de trasplante.

El trasplante en estas condiciones es posible si se consigue una reducción drástica del título de **anticuerpos antigro grupo sanguíneo (isoaglutininas) circulantes**. Para ello, se requieren tratamientos de eliminación de anticuerpos de forma peritrasplante para eliminarlos y además impedir que se vuelvan a formar en un plazo rápido. Generalmente, se utiliza inmunoadsorción específica o plasmaféresis y rituximab, además de inmunoglobulinas intravenosas y protocolo de tratamiento inmunosupresor de trasplante (micofenolato mofetilo, corticosteroides, inhibidores de la calcineurina, inducción con anticuerpos antilinfocitarios). Se suele empezar el tratamiento de 3 a 4 semanas antes del trasplante, que se realiza si se consiguen títulos de isoaglutininas menores a 1/8, y se vuelve a valorar su título cierto tiempo tras el trasplante. Si basalmente antes del trasplante los títulos eran altos, podrían predecir mala respuesta al tratamiento y desaconsejar un trasplante ABO incompatible. Transcurridas varias semanas tras el trasplante, se pueden elevar los títulos, sin conllevar rechazo; a este fenómeno inmunológico se le denomina acomodación y es típico encontrar depósitos de C4d en los capilares peritubulares, sin daño histológico y con función renal normal. Los resultados de supervivencia del injerto parecen similares a los de donante vivo ABO compatible a largo plazo, aunque hay resultados discrepantes en la supervivencia a corto plazo ▶ MIR 12-13, 213.

Receptor hiperinmunizado

Como hemos comentado anteriormente, la existencia de anticuerpos anti-HLA puede ser causa de rechazo hiperagudo, y el paciente en lista de espera para trasplante de órganos (especialmente renal) es testado de

forma periódica para la determinación de su presencia y especificidad. Existen factores que favorecen la sensibilización a HLA a lo largo de la vida, como son las transfusiones sanguíneas, los trasplantes previos no HLA idénticos y en las mujeres multiparas.

Un grupo de pacientes en lista de espera presenta un título muy elevado de anticuerpos anti-HLA, lo que *a priori* les dificulta de forma importante la posibilidad de un donante con el que obtengan pruebas cruzadas negativas. A estos pacientes se les denomina hiperinmunizados (porcentaje de PRA —*panel reactive activity*— de más del 50-75%).

Con la finalidad de incrementar la posibilidad de que encuentren un donante, se ha generado a través de la ONT el programa **Programa de Acceso a Trasplante de Hiperinmunizados (PATHI)**, en el que se establece un umbral de cPRA (PRA calculado) mayor o igual al 98% para participar en él. El PRA es un parámetro que se calcula a partir de establecer el porcentaje de donantes frente a los que reaccionan los sueros del paciente, enfrentados a un panel de células con tipajes conocidos; está sometido a una variabilidad derivada del panel de células que se utilice en cada momento y lugar, por eso se ha establecido el parámetro del cPRA, que se calcula en función de las especificidades frente a HLA que contienen los sueros del paciente y que han sido determinadas mediante técnicas de fase sólida, y a partir de las frecuencias de las variantes HLA establecidas en esa población. El cPRA se puede interpretar como el porcentaje de los posibles donantes que tendrían al menos una de las variantes HLA para las que el receptor tiene anticuerpos.

7.2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Generalidades, fuentes de progenitores y búsqueda de donantes

Consiste en administrar al receptor del trasplante la **infusión intravenosa de los progenitores del donante**, que han podido obtenerse de la médula ósea, de sangre de cordón umbilical y de sangre periférica. Su indicación más frecuente es la **reconstitución del sistema hematopoyético** en pacientes que han recibido tratamiento por una neoplasia hematológica. También actúa a modo de terapia génica celular no específica, para múltiples enfermedades genéticas del sistema hematopoyético y del sistema inmunitario (como son las inmunodeficiencias primarias).

Inmunológicamente, pueden producirse varias **complicaciones**: principalmente el rechazo de la médula ósea trasplantada y la enfermedad de injerto contra huésped, en ocasiones fatal. Ambos fenómenos se deben a las respectivas diferencias genéticas que puedan existir entre el donante y el receptor. Por ello, la pareja donante-receptor idónea es la formada por dos hermanos HLA-idénticos o el autotrasplante o trasplante autólogo, siempre que sea posible.

A pesar de ello, en el caso del trasplante alógeno HLA-idéntico, también se producen rechazos y, en mayor o menor medida, cuadros de enfermedad de injerto contra huésped, lo que sugiere la existencia de otros sistemas de histocompatibilidad menores, algunos de ellos de herencia ligada al



cromosoma Y, por lo que se han observado diferencias entre los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en función del sexo de la pareja donante-receptor.

Una prueba funcional disponible para evidenciar si existe compatibilidad entre donante y receptor es el **cultivo mixto de linfocitos**, donde se cocultivan linfocitos de ambos. La activación y proliferación de los linfocitos implica que se han reconocido células extrañas y, por tanto, existe alguna incompatibilidad.

Dadas las dificultades para encontrar a dos individuos HLA-idénticos, el proceso de búsqueda de donantes comienza **entre los familiares del receptor**; existe un 25% de probabilidades de encontrar un hermano idéntico y un 5% de encontrar otro familiar (fuera de los hermanos), HLA-idéntico, por lo que se establece que la probabilidad global de encontrar un familiar HLA-idéntico, como donante, es de un 30%. Cuando esto no sucede, se comienza la búsqueda en las **bases de datos de donantes voluntarios**. En España, la donación de progenitores está limitada a los 40 años de edad, ya que se ha establecido que la edad del donante es un factor de gran relevancia en la probabilidad de éxito del trasplante. La donación voluntaria se adhiere a estos principios: confidencialidad, gratuidad, finalidad terapéutica, y solo se puede realizar en centros autorizados. En España existe el registro de donantes voluntarios, que se gestiona por el REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea).

En muchas ocasiones, el paciente que requiere un trasplante de médula ósea no dispone de hermanos HLA-idénticos; en estos casos, se puede realizar un trasplante haploideéntico de un hermano, o de los padres, o un trasplante de médula procedente de donantes voluntarios HLA-idénticos (banco de donantes). Los resultados obtenidos con médula procedente de donantes no relacionados familiarmente, HLA-idénticos, son similares a los obtenidos cuando el donante y el receptor son hermanos.

Los mejores resultados se obtienen en los pacientes afectados de leucemia mieloide crónica, y los peores, en pacientes con aplasia medular grave. Cuando el receptor presenta diferencias CPH con el donante, el éxito del trasplante es muy inferior.

En leucemias, se ha observado que los trasplantes de médula alogénicos dan mejor resultado que los autotrasplantes, porque las recidivas son menos frecuentes. La explicación que se ha dado es que aparece una reacción de injerto contra leucemia (forma leve y beneficiosa de la enfermedad de injerto contra huésped), que reconoce como extrañas las células malignas y las destruye.

■ Compatibilidad

Para hablar de compatibilidad, primero hay que entender los conceptos de **donante ideal y donante aceptable** ► MIR 23-24, 156-HM.

En donante emparentado, se considera **donante ideal** a un **hermano HLA-idéntico al receptor**. Se estudian los haplotipos familiares y, si se dispone de ellos, se considera suficiente la determinación de los genes HLA-A, B y DRB1 por técnicas moleculares de baja resolución. En caso de no disponer del estudio de los haplotipos familiares, se requiere el estudio de los *loci* HLA-A, B, C, DRB1 y DQB1 por alta resolución. Si existieran dos hermanos idénticos como posibles donantes, se estudia HLA-DPB1 para poder establecer la mejor opción inmunológica. Siempre se requiere la confirmación del tipaje HLA en una nueva muestra.

En el caso de que no exista un donante ideal, se puede considerar **donante familiar aceptable a un progenitor, hermano o descendiente** que tenga una diferencia en HLA, de entre los genes HLA-A, B, C, -DRB1 o DQB1 por alta resolución y descartando la presencia de anticuerpos DSA frente al donante en el receptor.

En caso de no disponer de un donante emparentado ideal o aceptable, se inicia la búsqueda de un **donante no emparentado a través del REDMO**. Se considera donante no emparentado ideal al que comparte todos los genes HLA, estudiando por alta resolución HLA-A, B, C, DRB1 y DQB1, lo que establece como 10/10 identidades. En caso de encontrar más de un donante de estas características, se realiza el tipaje de HLA-DPB1. Si no hubiera un donante no emparentado ideal, se puede considerar donante no emparentado aceptable al que solo presenta una diferencia HLA de cualquier gen (9/10) por alta resolución o al que presenta dos diferencias HLA (8/10) por alta resolución si al menos una de ellas es en DQB1. Se requiere además siempre confirmación de los tipajes en una segunda muestra y determinación de los anticuerpos DSA frente al donante.

Si hubiera varios donantes no emparentados, se recomienda realizar el **tipaje HLA-DPB1 y DRB3/4/5** y tener en cuenta:

- Edad del donante (es el mayor factor de supervivencia del injerto).
- Donantes con identidad serológica para citomegalovirus (CMV).
- Donantes varones, en segundo lugar mujeres nulíparas y en último lugar mujeres multíparas.
- El donante de mayor peso.
- Donante del mismo grupo sanguíneo ABO.

■ Enfermedad del injerto contra el huésped

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) se desarrolla cuando se trasplantan **células inmunocompetentes** procedentes del donante a un individuo inmunodeprimido HLA-incompatible. Las células T del sujeto trasplantado no pueden reaccionar contra aquellas y rechazarlas (por la inmunodepresión), mientras que las del donante reconocen a las del receptor como extrañas y atacan al endotelio vascular, tejidos y órganos.

Constituye una **grave complicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos**, aunque también puede aparecer en otros injertos (trasplante intestinal). La EICH no aparece exclusivamente en los trasplantes. También puede presentarse cuando se realizan transfusiones de sangre a un paciente inmunodeprimido o con una inmunodeficiencia celular. Si un paciente presenta un déficit inmunitario celular grave y precisa una transfusión, la sangre que se le vaya a administrar debe ser previamente irradiada con el fin de impedir que los linfocitos T alorreactivos proliferen y desarrollen la enfermedad.

Las **manifestaciones clínicas** de la EICH son más comunes en pacientes mayores y mimetizan un proceso autoinmunitario. Las más comunes son las **alteraciones cutáneas, hepáticas** (colangitis con colestasis), **gastrointestinales** (malabsorción), **artritis y bronquiolitis obliterante**.

Dentro de las manifestaciones cutáneas, lo más característico es la presencia de una **rash** maculopapular. En los casos más graves, aparece la necrólisis epidérmica tóxica.

Según el momento de aparición, la EICH se clasifica en:

- **Aguda.** Se desarrolla dentro de los primeros 3 meses postrasplante (generalmente entre los 15 y 30 primeros días).
- **Crónica.** Se considera que existe una EICH crónica si esta se produce después del tercer mes del trasplante o si una aguda se prolonga más allá de los primeros 3 meses. Se considera que, a los 6 meses de sufrir un trasplante alogénico, al menos el 20% de los pacientes presenta alguna manifestación de EICH crónica. El pronóstico es peor en los pacientes que sufren inmunodeficiencias. En el resto de los pacientes, si se someten a un adecuado tratamiento inmunosupresor a largo plazo (2-3 años), la enfermedad revierte en la mayor parte de ellos.

7.3. Reacciones de hipersensibilidad

Existe una reacción de hipersensibilidad cuando se desarrolla una respuesta inmunitaria dirigida contra elementos que no deberían ser considerados como extraños o hacia elementos patógenos, pero de una forma inadecuada.

Hay **cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad**, descritos por Gell y Coombs:

- **Tipo I.** Hipersensibilidad mediada por inmunoglobulinas E (IgE). Se verá con extensión más adelante ► **MIR 14-15, 218**.
- **Tipo II.** Anticuerpos citotóxicos. Existen *anticuerpos circulantes que se unen a células diana*. La lisis se produce por fijación del complemento o por citotoxicidad mediada por anticuerpos (NK, *natural killer*). Como consecuencia de la activación del complemento, se liberan fragmentos quimiotácticos (como C5a), que provocan la infiltración de polimorfonucleares. Son ejemplos de este mecanismo la enfermedad hemolítica del recién nacido (por incompatibilidad Rh) y el rechazo hiperagudo de trasplantes ► **MIR 23-24, 38**.
- **Tipo III.** Patología por depósito de *inmunocomplejos*. Los inmunocomplejos son agregados de antígeno, anticuerpos y complemento que normalmente son retirados de la circulación por fagocitosis directa o por transporte de estos hacia órganos, como el bazo, donde también son fagocitados por los monocitos-macrófagos. En el tema 6, Complemento, se trata el tema de los inmunocomplejos con más extensión (ejemplos son la enfermedad del suero y algunas de las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico [LES]).
- **Tipo IV.** Son las reacciones tardías *mediadas por células*. El prototipo es la reacción de Mantoux: se produce tras la administración de tuberculina a un paciente que previamente esté sensibilizado. La reacción aparece a las 48-72 h como una induración en el área de inyección. Ejemplos de patología mediada por hipersensibilidad de tipo IV son el rechazo agudo de los trasplantes (no se debe confundir con el hiperagudo) y los granulomas.

7.4. Alergia

Los **individuos sanos** desarrollan **respuestas de IgE frente a componentes de helmintos**; esta respuesta desempeña un papel fundamental en la protección del huésped frente a dichas infestaciones.

No obstante, algunos individuos, con base en una predisposición genética compleja e influenciada por factores ambientales, desarrollan respuestas de IgE frente a moléculas antigénicas presentes en material usualmente no infeccioso ni patógeno (pólenes, ácaros...), antígenos inocuos, contra los que la mayoría de la población no presenta tales respuestas.

El término **alergia** se usa de forma mayoritaria para designar a todo tipo de **reacciones inmunitarias de hipersensibilidad mediadas por IgE, frente a antígenos inocuos**. El término **atopia** (que con base en su etimología griega significa, fuera de lugar), sin embargo, incluye algunas **manifestaciones clínicas mediadas por mecanismos inmunitarios** que implican a componentes y mecanismos del sistema inmunitario, **más allá de la IgE**. Podríamos decir, por tanto, que inmunológicamente la alergia es una parte de la patología atópica ► **MIR 17-18, 59**.

Se conoce como marcha atópica la cronología que en su aparición tienen las diferentes afecciones que conforman el espectro de la atopia. De forma clásica, se sitúa al eccema infantil, la dermatitis atópica y la alergia alimentaria, precediendo a la rinitis y al asma. No todos los individuos con atopia desarrollan todas sus manifestaciones, ni necesariamente en ese orden. Hay ciertos factores de riesgo que favorecen la progresión hasta el asma (sensibilización a alimentos en el primer año de vida, sensibilización a aeroalérgenos en los dos primeros años de vida, gravedad de la dermatitis atópica y los niveles elevados de IgE total y de IgE específicas en suero). La incidencia de alergia alimentaria es mayor durante los dos primeros años de vida, destacando la sensibilización hacia componentes de la leche de vaca, huevo y algunos cereales.

■ Respuesta de inmunoglobulinas E

Las IgE tienen la propiedad de unirse a la membrana de basófilos y mastocitos a través de receptores de alta afinidad para el Fc de la IgE (FcεRI). En un primer contacto se produce la sensibilización, se induce el cambio de clase con producción de IgE específica, que se van a unir ("fijar") a los receptores de mastocitos y basófilos. Si un individuo sensibilizado entra de nuevo en contacto con el mismo alérgeno, este interaccionará con las IgE fijadas en la membrana de los mastocitos y basófilos. Esta interacción, que requiere el entrecruzamiento de varios receptores, induce en las células un estado de activación que determina la rápida y brusca liberación de mediadores inflamatorios preformados que contienen en sus gránulos (histamina y otros) y la síntesis *de novo* de otros mediadores (prostaglandinas y leucotrienos).

Son ellos los que determinan la **sintomatología clínica**, al inducir en los tejidos a los que acceden:

- **Vasodilatación.**
- **Aumento de la permeabilidad vascular.**
- **Contracción de la musculatura lisa.**
- **Hipersecreción mucosa.**
- **Acumulación de infiltrados inflamatorios.**

La sintomatología **aparece de forma brusca** en cuestión de 2 a 20 minutos, tras la exposición al alérgeno. Las manifestaciones pueden quedar **circunscritas a un órgano o territorio** (por ejemplo, rinitis) o bien dar lugar a una **reacción sistémica** (*shock* anafiláctico).

■ Alérgenos

Los antígenos que estimulan la formación de respuestas de anticuerpo (Ac) IgE causantes de las enfermedades atópicas se denominan **alérgenos**. Puede tratarse de proteínas o glucoproteínas que forman parte de productos naturales o de sustancias químicas de naturaleza hapténica —que se denominan haptenos— (por ejemplo, la penicilina) que, al unirse a una proteína portadora del organismo, se convierten en material inmunogénico.



Existen **tres tipos de alérgenos**, según la vía de contacto con este:

- **Inhalables** (aeroalérgenos).
- Alérgenos **por ingestión** (medicamentos, alimentos...).
- Alérgenos **por inoculación** (fármacos y venenos de picaduras de insectos).

Los aeroalérgenos son los que provocan con mayor frecuencia **alergia atópica de las vías respiratorias** (asma y rinitis alérgica). Forman parte de la composición del material particulado de la atmósfera normal.

Entre ellos destacan:

- **Pólenes**.
- **Material desprendido o producido por animales** (descamación de piel, pelo...).
- **Partículas fecales de ácaros microscópicos** del polvo doméstico.
- **Esporas fúngicas**.
- **Productos de polvo industrial**.

Los distintos materiales alérgénicos son mezclas antigénicas complejas. El **aislamiento** y la **identificación bioquímica** del componente que actúa como alérgeno es de gran importancia para lograr la máxima fiabilidad en la estandarización de los preparados que se usan en las pruebas diagnósticas y en la inmunoterapia hiposensibilizante.

■ Factores genéticos y ambientales

Cuando los dos progenitores tienen **antecedentes** de atopia, hay un 70% de probabilidades de que los hijos desarrollen enfermedades atópicas. Cuando es solo uno de ellos, la posibilidad baja al 50%.

Existen **dos mecanismos de control genético** de la síntesis de IgE, uno **relacionado con HLA** y otro **independiente de HLA**.

Ciertas **condiciones ambientales** actúan como factores promotores de las respuestas de Ac IgE frente a alérgenos en individuos genéticamente predispuestos. Tales condiciones incluyen polutos atmosféricos irritables (tabaco, dióxido de nitrógeno [NO₂], gases de combustión de motores diésel). La exposición a los aeroalérgenos durante la primera infancia y la exposición al alérgeno durante infecciones víricas de las vías respiratorias favorecen el desarrollo de enfermedades respiratorias atópicas. Existen trabajos con resultados discrepantes en este ámbito.

■ Basófilos y mastocitos

Mediadores preformados contenidos en los gránulos

Los gránulos citoplásmicos de basófilos y mastocitos contienen numerosos mediadores preformados, como aminas vasoactivas, proteoglicanos, proteasas neutras, factores quimiotácticos, hidrolasas ácidas y enzimas oxidativas:

- **Histamina**. Es la principal amina vasoactiva en el ser humano. En otras especies, los gránulos de los mastocitos también contienen serotonina, pero esto no ocurre en mastocitos humanos; las plaquetas humanas sí contienen serotonina.

La histamina actúa sobre las estructuras histicas a través de los receptores:

- **H₁** (contracción de la musculatura lisa bronquial y gastrointestinal, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular).
- **H₂** (secreción de ácido por las células parietales gástricas, permeabilidad incrementada de las barreras epiteliales y aumento de la secreción de moco). Existe un receptor H₃ de la histamina que está implicado, únicamente, en la síntesis y liberación de esta.

- **Heparina**. Principal proteoglicano.
- **Proteasas neutras**. Las más conocidas de los gránulos de los mastocitos humanos son la quimasa y la triptasa:
 - Triptasa. Tiene actividad proteolítica sobre C3, generando C3b y C3a.
 - Quimasa. *In vitro*, convierte la angiotensina I en angiotensina II y tiene la capacidad de degradar componentes de la membrana basal de las uniones dermoepidérmicas.
- **Factores quimiotácticos**. Incluyen el factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A) y otro factor con actividad quimiotáctica restringida para los neutrófilos (NCF, factor quimiotáctico para los neutrófilos).

Fijación de la inmunoglobulina E a eosinófilos, basófilos y mastocitos

La IgE se fija en la membrana de estas células (mastocitos y basófilos) a través de receptores de alta afinidad para el Fc de IgE, a los que se denomina de tipo I (FcεRI) para distinguirlos de los de baja afinidad, o de tipo II (FcεRII o CD23) presentes en la membrana principalmente de eosinófilos. El receptor está compuesto por una cadena alfa, una cadena beta y dos cadenas gamma idénticas. Una sola célula cebada o mastocito puede unir cientos de moléculas IgE con especificidades distintas.

La unión de la IgE con su receptor en el eosinófilo lleva a una forma especial de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA); está mediada, entre otras, por la proteína catiónica del eosinófilo, que desencadena la muerte de las células de los helmintos.

La activación de basófilos y mastocitos mediada por IgE da lugar a la liberación de mediadores.

La unión del alérgeno con los anticuerpos IgE fijados en los basófilos y mastocitos desencadena la activación de estas células, lo que conduce a varios tipos de **respuesta celular**:

1. **Degranulación**. Al cabo de 30-40 segundos se produce la exocitosis de los gránulos, con la liberación de mediadores preformados (histamina); producen los efectos antes mencionados.
2. **Formación de productos del metabolismo del ácido araquidónico**. El entrelazamiento de los receptores FcεRI determina la activación de la enzima fosfolipasa A2, que libera ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana. La metabolización por la vía de la ciclooxigenasa origina prostaglandinas, principalmente prostaglandina D2 (PGD2) y tromboxano A2, mientras que su metabolización por la vía de la lipooxigenasa genera leucotrienos (en concreto, LTC4) a partir del que se obtienen otros como LTD4 y LTB4. A los leucotrienos (LTC4 y LTD4) se les llamaba sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), debido a una mayor duración de su acción. La acción inflamatoria de estos metabolitos incluye contracción de la musculatura lisa (broncoconstricción), vasodilatación e hiperpermeabilidad vascular, edema e hipersecreción mucosa, así como un potente efecto quimiotáctico para los neutrófilos (LTB4).

3. **Factor activador de plaquetas (PAF).** Los basófilos y mastocitos activados de diversas especies producen factor activador de plaquetas a partir de un precursor almacenado, que causa agregación plaquetaria con formación de microtrombos y secreción de mediadores contenidos (como la serotonina, en el caso de las plaquetas humanas). El PAF tiene también propiedades espasmogénicas, que al igual que las de los leucotrienos son mucho más prolongadas que las de la histamina. Además, los leucocitos atraídos al lugar de la reacción por los factores quimiotácticos liberados por los mastocitos pueden, a su vez, liberar mediadores que refuerzan y prolongan los citados efectos inflamatorios.

■ Anafilaxia y shock anafiláctico

Se trata de una **reacción sistémica**, a menudo incluso de carácter explosivo (minutos), que refleja la liberación masiva de mediadores, principalmente histamina y leucotrienos (SRS-A), por basófilos sanguíneos y mastocitos de múltiples territorios. Las manifestaciones clínicas aparecen con gran rapidez tras la exposición al alérgeno en cuestión.

Los **primeros síntomas** suelen ser **angustia y malestar** profundos y manifestaciones de **rinitis y conjuntivitis aguda** (estornudos, rinorrea, congestión nasal, lagrimeo y escozor conjuntival), **prurito y eritema generalizados**, seguidos de **urticaria y angioedema** en diversas regiones; es frecuente el **edema laríngeo**, y pueden aparecer **vómitos, diarrea y dolor abdominal**.

En los **casos más graves**, aparece broncoespasmo, taquicardia, arritmias e hipotensión. Cuando aparece afectación cardiovascular e hipotensión, se denomina **shock anafiláctico**. Los signos de **shock** pueden constituir la primera manifestación y causar la muerte en los primeros momentos.

Los principales alérgenos implicados son medicamentos, venenos inoculados por insectos, alimentos y, con menor frecuencia, caspas de animales y gas de óxido de etileno en las membranas de hemodiálisis. Los síntomas **suelen desaparecer a las 2 horas**, pero pueden **reaparecer a las 8 horas**, motivo por el que se debe ingresar a los pacientes durante 24 horas. El tratamiento requiere de **identificación precoz del cuadro y de la administración de adrenalina por vía intramuscular** ▶ MIR 12-13, 163.

7.5. Inmunidad tumoral

■ Inmunovigilancia

Se conoce desde hace mucho tiempo el fenómeno de la **desaparición de algunos tumores malignos de modo espontáneo**. A principios del siglo xx, Ehrlich sugirió que las células malignas podían ser detectadas y eliminadas por el sistema inmunitario. El principio de la inmunovigilancia sostiene que, cuando surgen células aberrantes, son reconocidas y eliminadas por las células del sistema inmunitario (fundamentalmente por las células T y NK). Los fallos en esta respuesta inmunitaria serían uno de los múltiples factores que en último término llevarían a la aparición del tumor.

Al existir **reconocimiento por parte del sistema inmunitario**, ello implica que deben existir antígenos en las células malignas que no existen en el resto de las células del organismo.

Esta teoría estuvo en vigencia hace unos años, cayendo en el olvido con posterioridad. Últimamente, han aparecido una serie de estudios y evidencias que han llevado a replantearse el estudio de la inmunidad tumoral. Dichas evidencias son, entre otras, la alta incidencia de tumores malignos en los pacientes con inmunodeficiencias primarias (linfomas, carcinoma gástrico), adquiridas (Kaposi, linfomas...) o yatrogénicas por inmunosupresores (linfomas, carcinoma gástrico).

Otro acontecimiento reciente es la consecución de **remisiones de tumores malignos mediante inmunoterapia** (en tumores como el carcinoma renal y melanoma con resultados equivalentes, incluso a veces superiores, a otras técnicas terapéuticas como quimioterapia o radioterapia). Se revisará la inmunoterapia antitumoral en el tema 9, de este manual.

■ Sistema inmunitario y tumor

Las biopsias y piezas de extracción quirúrgica de tumores sólidos suelen mostrar un **infiltrado de células mononucleares** entre las células del estroma y del tumor. Estas células son una mezcla de fagocitos, monocitos, linfocitos B, T y NK, y a veces células plasmáticas. El volumen de esas células llega a representar, en algunos casos, más de la mitad del total del tumor.

La reacción del sistema inmunitario contra los tumores implica que en ellos debe haber antígenos que no se encuentran en tejidos normales.

Los detractores de la teoría de la inmunovigilancia sostienen que el sistema inmunitario es ineficaz contra las células neoplásicas, basándose en el hecho de que los tumores humanos son heterogéneos en cuanto a la presentación de antígenos debido, sobre todo, a la inestabilidad genética propia de las células malignas. Como consecuencia de dicha inestabilidad, aparecen muchos tipos de expresión antigénica, el sistema inmunitario destruirá las células que expresen antígenos detectables y dejará intactas a aquellas que no los expresen; en otras palabras, se seleccionará a la población que carece del antígeno y, a la larga, todas las células presentes en el tumor eludirán el sistema inmunitario.

■ Mecanismos de escape a la respuesta inmunitaria

El crecimiento de un tumor implica que las células malignas consiguen **eludir la respuesta inmunitaria** frente a ellas o, al menos, la modulan para que sea menos intensa que la capacidad proliferativa del tumor. Existen **varios mecanismos** que utilizan las células malignas para evitar su destrucción:

- **Modulación antigénica.** Los antígenos son modulados por la célula maligna, y esta deja de expresarlos mientras le suponga una desventaja.
- **Selección de células que no expresan los antígenos.** Ya se vio con anterioridad.
- **Factores bloqueantes.** La secreción de productos inmunosupresores como histamina y citocinas (factor de crecimiento transformante [TGF beta) por parte de las células del tumor.
- **Tolerancia forzada**, por ejemplo, por la ausencia de expresión de moléculas como CD80 (B7), con la consiguiente anergia por ausencia de señal coestimuladora.



- **Expresión de moléculas protectoras en la superficie celular.** Algunos tumores expresan una variedad mutante de la ICAM-1 (molécula de adhesión inter celular), que tiene una gran homología con las proteínas reguladoras del complemento (pertenecen a la misma superfamilia) y protege a las células de la lisis mediada por complemento.
- **Expresión de fas-ligando** (CD95L). Esta molécula induce la apoptosis de los linfocitos que se acercan a intentar destruirlas.

Además de estos mecanismos, las células tumorales suelen aumentar su **capacidad de diseminación** disminuyendo su adhesión, por ejemplo, mediante la inactivación de moléculas como la cadherina E.

■ Antígenos oncofetales

Algunos tumores expresan **antígenos** que, si bien no son específicos de tumor, no es normal que se expresen en células adultas diferenciadas, puesto que solo lo hacen de modo normal durante el desarrollo embrionario.

Los mejor caracterizados son:

- **Alfafetoproteína.** Constituye la primera globulina en el suero embrionario. Se comienza a producir en el saco vitelino y luego en endodermo e hígado. Tras el nacimiento, cesa su producción y es paulatinamente sustituida por la albúmina. Niveles altos en el adulto implican una desdiferenciación del tejido hepático hacia formas embrionarias, características asociadas a la presencia de un hepatocarcinoma o a la regeneración hepática (hepatitis, cirrosis, etc.).
- **Antígeno carcinoembrionario.** Es una proteína de superficie presente en la membrana de las células del intestino fetal. Los niveles altos en un adulto se asocian, asimismo, a procesos de desdiferenciación celular en tejidos endodérmicos: tumores y procesos de regeneración tras destrucciones celulares de origen inflamatorio. Aunque no es un marcador tumoral utilizable en diagnóstico, una vez confirmada la existencia del tumor, sirve para valorar la masa tumoral y valorar la evolución posoperatoria (recidivas, metástasis, etc.).

7.6. Angioedema

El angioedema (AE) es un proceso de **hinchazón subcutánea y/o submucosa** (por lo que puede afectar a tractos naturales, como el gastrointestinal, el respiratorio o el genitourinario), que se produce por un incremento de la permeabilidad vascular, de forma transitoria y mediado por moléculas vasoactivas.

Clínicamente, se debe distinguir si el angioedema es **histaminérgico** (eritematoso y pruriginoso y frecuentemente asociado a urticaria) o **no histaminérgico** (no eritematoso y no pruriginoso). Esta diferenciación clínica se basa en los distintos mecanismos que subyacen en su fisiopatogenia.

En el **angioedema histaminérgico**, el principal mediador es la **histamina**, responde al tratamiento con antihistamínicos y a los corticosteroides y nos obliga a investigar sobre un posible desencadenante de etiología alérgica, aunque pueda no llegar a evidenciarse. En algunos casos se asocia a **autoinmunidad y/o cronicidad** y puede precisar tratamiento inmunomodulador (inhibidores de la calcineurina, antagonistas de los leucotrienos, omalizumab), con diferentes resultados.

En el **angioedema no histaminérgico**, la principal forma es el **angioedema mediado por bradicinina (AE-BK)**, molécula de la cual ya hemos hablado en el tema correspondiente al complemento y de la que volveremos a hablar en el tema sobre las inmunodeficiencias. De forma sencilla, podemos decir que la bradicinina es una molécula producto de la vía de las cinasas o vía de contacto, que tiene acción sobre el endotelio, induciendo el incremento de su permeabilidad de forma transitoria. La bradicinina tiene una acción potente, por lo que su vida media es corta y se degrada rápidamente, principalmente por la acción de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina). Se diferencian dos tipos de AE-BK, el hereditario (AEH-BK) y el adquirido (AEA-BK).

Se distinguen **varios tipos de AEH-BK**:

- **AEH-BK por déficit de C1 inhibidor** (C1inh) debido a mutaciones en su gen (*SERPING1*) de herencia autosómica dominante (AD). El C1inh es el principal inhibidor de la vía de contacto. Incluidas en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias, existen dos formas, el AEH-I con alteración cuantitativa de C1inh y el AEH-II con alteración funcional de C1inh. Se requieren pruebas específicas inmunológicas para poder detectarlos (estudios cuantitativos y funcionales); un dato indirecto es que la concentración sérica de C4 (factor C4 del complemento) suele estar descendida de forma constante. En algunos casos se recomienda, además, realizar el estudio del gen.
- **AEH-BK con C1 inhibidor normal.** No existen alteraciones cuantitativas ni funcionales en C1inh. Se han descrito varios tipos a medida que se han conseguido caracterizar sus causas. Así, destaca el AEH-III, por mutación en el gen *F12*, productor de la proteína FXII (factor de Hageman), que actúa como inhibidor de la vía de las bradicininas. Su herencia es AD. Típicamente existe un desencadenante hormonal estrogénico en los brotes (tratamiento con anticonceptivos, ovulación...), de modo que los hombres que portan la mutación son asintomáticos de forma mayoritaria. Recientemente se han descrito mutaciones en otros genes, que han establecido diferentes formas de AEH-BK, como variantes en el gen de la angiopoyetina (*ANGPT1*), gen del plasminógeno (*PLG*), gen de la mioferlina (*MYOF*) y gen del cininógeno 1 (*KNG1*).

EL **AEA-BK (adquirido)** se ha descrito en aquellos casos en los que existe clínica de AE-BK sin evidencia de origen genético y, además, se puede establecer una causa inductora de este; destaca el AEA por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y otros fármacos y el AEA por alguna enfermedad neoplásica o inmunitaria. El AEA por IECA tiene su base fisiopatogénica en que esos fármacos inhiben la ECA, que como hemos visto anteriormente es la principal degradadora de la bradicinina; en estos pacientes, el tratamiento con IECA debe ser sustituido por otra alternativa **MIR 20-21, 38-DM**. El papel de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) es incierto en el AEA, aunque se han descrito algunos casos. Otros fármacos que parecen inducir AEA-BK son los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV o gliptinas) utilizados como antidiabéticos orales. Los brotes de estos AEA-BK inducidos por estos fármacos suelen responder a tratamiento con bloqueo del antagonista del receptor de la bradicinina tipo 2 (uso compasivo).

Entre las causas médicas de AEA-BK destacan **enfermedades autoinmunitarias** que cursan con anticuerpos anti-C1q o anti-C1inh y enfermedades neoplásicas, como la leucemia linfática crónica. En estos casos el angioedema suele responder a tratamiento con corticosteroides, pero puede persistir largas temporadas de forma recurrente si no se controla o elimina la enfermedad de base.

■ Tratamiento del angioedema hereditario I y II

Existen los siguientes tratamientos para el angioedema hereditario I y II:

1. Tratamiento del brote agudo.

Las últimas recomendaciones clínicas incluyen el tratamiento de los brotes de angioedema independientemente de su localización. Se puede realizar con C1inh generalmente administrado de forma intravenosa (i.v.) o con icatibant (antagonista del receptor tipo 2 de la bradicinina), de administración subcutánea.

2. Tratamiento de profilaxis a corto plazo o preprocedimiento.

Ante la realización de alguno de los siguientes procedimientos:

- Manipulación dental.
- Intubación orotraqueal.
- Cirugías.
- Endoscopias digestivas altas o bajas (gastroscopia-colonoscopía).

Deberá recibir la siguiente pauta de tratamiento: C1inh i.v. en un rango de 1 a 6 horas previas al procedimiento, además de disponer de tratamiento para el brote agudo y un adecuado soporte de reanimación en el lugar en el que se vaya a realizar.

3. Tratamiento de profilaxis a largo plazo.

Se plantea en aquellos pacientes en los que la frecuencia de los brotes, con afectación en zonas faciales, cervicales, vía aérea o intestinales, se produce al menos una vez al mes, pero también se tienen en consideración otras localizaciones si afectan a su calidad de vida. Para la profilaxis a largo plazo, se han planteado varias alternativas con mayor o menor grado de evidencia.

Actualmente se acepta que los andrógenos atenuados son de utilidad, pero se deben tener en cuenta sus limitaciones de uso y efectos no deseados; existe indicación para el uso de C1inh en profilaxis a largo plazo; recientemente se ha autorizado un anticuerpo monoclonal frente a la calicreína plasmática, lanadelumab, y un inhibidor de la calicreína plasmática, el berotralstat.

El resto de las formas de AEH, que no son el tipo I y II, no tienen fármacos con indicación de uso en ficha técnica, aunque se han utilizado con buenos resultados, en uso compasivo, icatibant y C1inh.

7.7. Mastocitosis

Las mastocitosis comprenden una serie de entidades en las que se produce un acúmulo de mastocitos en algunos tejidos por proliferación neoplásica clonal. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016, subdivide a la mastocitosis en **tres grupos principales**:

- **Mastocitosis cutánea (MC).**
- **Sarcoma de mastocitos.**
- **Mastocitosis sistémica (MS).**

La mastocitosis cutánea es la forma de curso más benigno y la más frecuente en niños; la presentación clínica más común es la urticaria pigmentosa (hasta un 90% de los casos).

■ Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica (MS) es la **forma más frecuente de mastocitosis en adultos**. EL 90% de ellos presentan mutaciones en c-KIT, concretamente la variante D816V.

Dentro de la MS podemos encontrar **cinco tipos**:

- **MS indolente (MSI).**
- **Mastocitosis sistémica latente o smouldering (MSS).**
- **MS agresiva (MSA).**
- **MS con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA).**
- **Leucemia de mastocitos (LM).**

Las tres últimas variantes (MSA, MS-NHA y LM) se denominan colectivamente **MS avanzada**.

La **sintomatología clínica** de la mastocitosis es la derivada de la **activación de los mastocitos y la liberación de sus mediadores**, como la histamina y sustancias vasoactivas, y su intensidad depende del tejido afectado y del grado de infiltración, pudiendo afectar a piel, hígado, bazo, aparato gastrointestinal, sistema cardiovascular, sistema nervioso y óseo.

Entre esos síntomas y signos, destacan la urticaria, el eritema, el prurito, abdominalgia con diarrea, náuseas y vómitos, anemia, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y dolor óseo, además de síntomas generales y casos de anafilaxia.

Se han descrito algunos desencadenantes para la sintomatología, como picaduras de insectos, medicamentos, alcohol, ejercicio y algunos alérgenos alimentarios, entre otros.

Se han establecido unos **criterios** para el diagnóstico de la MS; resulta diagnóstica la presencia de un criterio mayor y un criterio menor, o de tres criterios menores ▶ **MIR 20-21, 39-AL**:

- **Criterio mayor:** infiltrados >15 mastocitos en secciones obtenidas de médula ósea o de otros órganos extracutáneos.
- **Criterios menores:**
 - **Más del 25% de mastocitos** con morfología anormal en la extensión de médula ósea (mastocitos fusiformes, degranulados y/o multinucleados).
 - **Mastocitos con inmunofenotipo aberrante** con expresión frecuente de marcadores no mastocitarios (CD25 y/o CD2).
 - **Presencia de una mutación puntual** en el codón 816 del gen *KIT* en MO, sangre periférica u otros órganos extracutáneos.
 - Nivel elevado de triptasa sérica (por encima de 20 ng/mL).

En cuanto al tratamiento de la MS, abarca desde los **tratamientos sintomáticos** (antihistamínicos, antagonistas de receptores de leucotrienos, inhibidores de la bomba de protones, epinefrina, cromoglicato sódico, corticosteroides) a aquellos **con finalidad citorreductora**; más recientemente se ha introducido la midostaurina (inhibidor de varios receptores tirosina-cinasa, como FLT3 y KIT) en las formas de MSA, MS-NHA o LM.



Inmunodeficiencias

Orientación MIR

Una pregunta obligada en el examen MIR es sobre las inmunodeficiencias, tanto en forma de caso clínico como conceptual. Es un tema complicado y extenso, en el que hay que detenerse y priorizar. Se debe prestar especial atención a los microorganismos “propios” de cada grupo de inmunodeficiencias y a rasgos sindrómicos, que ayudarán al estudiante a orientar el caso clínico.

Preguntas MIR

- | | |
|---|---|
| ● MIR 23-24, 180; MIR 23-24, 204-RM | ● MIR 16-17, 51; MIR 16-17, 52; MIR 16-17, 100-HM |
| ● MIR 22-23, 37 | ● MIR 15-16, 44; MIR 15-16, 48 |
| ● MIR 21-22, 35 | ● MIR 14-15, 219; MIR 14-15, 220 |
| ● MIR 18-19, 54-DM; MIR 18-19, 56; MIR 18-19, 57; MIR 18-19, 58; MIR 18-19, 180 | ● MIR 12-13, 214 |

Conceptos clave

- Las inmunodeficiencias son enfermedades que aparecen como consecuencia de una descoordinación de la respuesta inmunitaria.
- Se las divide en dos grandes grupos: primarias (fallo en el propio sistema inmunitario) y secundarias a otras enfermedades. Aunque las secundarias son las más frecuentes, las ID primarias son las más preguntadas en el MIR.
- Las inmunodeficiencias primarias suelen ser de origen congénito y las secundarias suelen ser adquiridas.
- La clínica que más destaca en las inmunodeficiencias es el aumento en el número de infecciones.
- Además de las infecciones, en las ID aparecen autoinmunidad (a veces es el cuadro predominante), anafilaxia y tumores (sobre todo, el linfoma no Hodgkin).
- Existen diversos grupos de ID primarias, destacando de forma práctica las predominantemente de anticuerpos, las combinadas, las del complemento y las de la fagocitosis.
- Las ID de anticuerpos se caracterizan por infecciones de repetición por bacterias de crecimiento extracelular que afectan al aparato respiratorio (neumonías, otitis, etc.) y digestivo (diarreas).
- En las ID combinadas destaca el fallo en la inmunidad celular (infecciones por virus, hongos, parásitos unicelulares y micobacterias), que conlleva una deficiencia de la inmunidad humoral (de ahí el nombre de combinadas).
- La ID primaria más frecuente es el déficit aislado de IgA, asintomático en la mayoría de los pacientes. No requiere tratamiento específico, pero se recomienda seguimiento. Se debe tener precaución con la administración de hemoderivados. La ID combinada más frecuente es la ID combinada grave ligada al X.
- De forma general, el tratamiento de las deficiencias de anticuerpos consiste en la administración sustitutiva de inmunoglobulinas (contraindicación en déficit aislado de IgA).
- Generalmente, el tratamiento de las deficiencias combinadas conlleva el trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- El síndrome de Bruton es una deficiencia de anticuerpos (agammaglobulinemia ligada al X) que se caracteriza por la ausencia de linfocitos B en la sangre periférica.
- Existe un grupo de IDP denominado susceptibilidad mendeliana a micobacterias, entre las que se encuentran alteraciones en el eje del interferón gamma o su receptor, así como alteraciones de citocinas y receptores propios de la vía TH1.

8.1. Concepto de inmunodeficiencia

Las **alteraciones cuantitativas o cualitativas** en uno o más de los componentes de la respuesta inmunitaria producen una **descoordinación de las respuestas inmunitarias** que se manifiesta a nivel clínico, por lo general, como una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Actualmente, el concepto de inmunodeficiencia conlleva el de desregulación inmunológica, ya que hay inmunodeficiencias que cursan con susceptibilidad infecciosa, pero, además, autoinmunidad e inflamación, e incluso inmunodeficiencias en las que su sintomatología es casi exclusivamente autoinmunitaria (síndrome IPEX, con enteropatía autoinmunitaria, diabetes *mellitus* tipo I y dermatitis con herencia ligada al cromosoma X) o autoinflamatoria (como sucede en la fiebre mediterránea familiar).

Las **anomalías intrínsecas** (genéticas) de los componentes del sistema inmunitario, que a su vez pueden ser congénitas o adquiridas, son la causa del grupo de **síndromes y enfermedades** denominadas **inmunodeficiencias primarias o ECI** (errores congénitos de la inmunidad). Las **inmunodeficiencias secundarias** se producen por **agentes o situaciones ajenos** al sistema inmunitario, pero que, al alterarlo, dan lugar a una respuesta inmunitaria deficitaria; algunos autores citan al síndrome de Down y al síndrome de Turner como causas congénitas de inmunodeficiencia secundaria.

Las inmunodeficiencias más frecuentes son las secundarias, globalmente, en primer lugar, la malnutrición y, en el mundo desarrollado, las yatrogénicas (inmunosupresores, esplenectomías...) y, en segundo lugar, el sida.

8.2. Clínica de los defectos inmunitarios

Las **infecciones de repetición** suelen ser el motivo que hace sospechar que se está ante una inmunodeficiencia, aunque, a veces, otros signos y características sindrómicas del paciente como, por ejemplo, la facies típica del síndrome de Di George, orientan hacia el diagnóstico antes de que aparezca el déficit inmunitario. Además del **síndrome infeccioso de repetición**, los pacientes con inmunodeficiencias (ID) padecen una **mayor incidencia de neoplasias, enfermedades autoinmunitarias y atopía**. Estas asociaciones son más frecuentes en las ID primarias que en las secundarias.

Como se vio en temas anteriores, cuando la agresión por un germen pone en marcha la respuesta inmunitaria, ambas variantes, innata y adaptativa, actúan en estrecha conexión; esta respuesta global y coordinada no es igual para todos los gérmenes.

Tampoco los diferentes componentes del sistema inmunitario tienen la misma importancia en la defensa contra un agente infeccioso determinado.

Por esta razón, deficiencias en diferentes componentes del sistema inmunitario producirán una **patología infecciosa diferente** en cada caso:

- **Déficit de anticuerpos.** Las infecciones y sepsis suelen ser por *Haemophilus*, neumococo y estafilococos. Las de origen fúngico son muy infrecuentes y las infecciones víricas están causadas casi exclusivamente por enterovirus. En niños aparecen infecciones pulmonares, otitis y meningitis; también son frecuentes las diarreas por *Giardia lamblia*. En adolescentes y adultos son características las neumonías de repetición,

bronquitis crónica, sinusitis crónica (enfermedad sinopulmonar crónica) y otitis media crónica.

- **Déficit de complemento.** Presenta una elevada incidencia de infecciones de repetición por bacterias capsuladas, especialmente por el género *Neisseria* y enfermedades por depósito de inmunocomplejos cuando el déficit afecta a alguno de los factores de la vía clásica. La sintomatología infecciosa es especialmente relevante durante los primeros años de vida, especialmente las meningitis.
- **Déficit de inmunidad celular.** Presenta infecciones graves y recurrentes por virus latentes como el herpes simple o el de la varicela-zóster. Estos pacientes presentan infecciones por microorganismos que habitualmente no son patógenos (oportunistas), como hongos, levaduras y *Pneumocystis*. La candidiasis mucocutánea aparece, prácticamente, en todos ellos. También pueden presentar infecciones por otros microorganismos intracelulares como las micobacterias (intracelular facultativo).
- **Inmunodeficiencias combinadas.** Afectan tanto a la inmunidad celular (mediada por células T) como a la humoral (anticuerpos) y son, por lo general, las más graves. Cualquier microorganismo, incluidos los no patógenos, puede dar lugar a infecciones graves, sobre todo los de crecimiento intracelular obligado. Es tan bajo el nivel de inmunidad de estos pacientes que, si se realiza una transfusión sanguínea, los escasos linfocitos presentes en la sangre del donante pueden desencadenar una enfermedad injerto contra huésped mortal.
- **Déficit de células fagocíticas.** Los agentes infecciosos más frecuentes suelen ser bacterias piógenas, en especial *Staphylococcus aureus*, así como bacterias de crecimiento intracelular obligado, si los monocitos-macrófagos están afectados. Otras infecciones comunes en estos pacientes son las de origen fúngico (Tabla 8.1 y Tabla 8.2).

DÉFICIT INMUNITARIO	CLÍNICA
Anticuerpos	Infecciones bacterianas respiratorias: neumonías, otitis y sinusitis de repetición
Inmunidad celular	Formas graves de enfermedades por virus <i>Candida</i> . Oportunistas, micobacterias
Fagocitosis	Infecciones por hongos y bacterias saprofitas como estafilococo coagulasa-negativo
Complemento	Patología por inmunocomplejos (clásica) Predisposición a infecciones por bacterias encapsuladas

Tabla 8.1. Orientación diagnóstica de las inmunodeficiencias.

TIPO DE DÉFICIT INMUNITARIO				
MICROORGANISMO	Anticuerpos	Complemento	Inmunidad celular	Fagocitosis
Estafilococos	•	◦	◦	•
Neumococos	•	•	◦	◦
Haemophilus	•	•	◦	◦
Neisseria	◦	•	◦	◦
Virus ADN	◦	◦	•	◦
Brotos repetidos de virus	◦	◦	•	◦
Enterovirus	•	◦	◦	◦
Enterobacterias	•	◦	◦	◦
Hongos	◦	◦	•	•
Giardia lamblia	•	◦	◦	◦

Tabla 8.2. Infecciones más características en sujetos inmunodeprimidos.

8.3. Inmunodeficiencias secundarias

Son las **causadas por agentes** que alteran, de forma indirecta, un sistema inmunitario previamente normal, desencadenando un cuadro de inmunodeficiencia. Son mucho más frecuentes que las primarias y, por lo general, menos selectivas en cuanto al componente del sistema inmunitario afectado.

Si se soluciona el problema que originó la inmunodeficiencia secundaria, generalmente es posible recuperar la función del sistema inmunitario. Las más frecuentes son las debidas a malnutrición, fármacos, diabetes *mellitus*, uremia e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Las yatrogénicas (fármacos, incluyendo la corticoterapia prolongada) son las más frecuentes en los países desarrollados, y la malnutrición, en los países en vías de desarrollo.

De entre las inmunodeficiencias secundarias destacan las hipogammaglobulinemias secundarias a mieloma múltiple y leucemia linfática crónica, que son subsidiarias de recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.

8.4. Inmunodeficiencias primarias

La mayor parte son **de origen genético**, por lo que su diagnóstico es más frecuente en la infancia. Son entidades descritas clínicamente mucho antes de su caracterización genética, por lo que la actualización y revisión de su clasificación es constante. En la última clasificación internacional, se incluyen aproximadamente unas 500 inmunodeficiencias primarias.

El objetivo de este texto es facilitar una breve descripción de las inmunodeficiencias primarias (IDP) más representativas (Tabla 8.3), sacrificando para una mayor simplificación la clasificación "académica" de estas (Figura 8.1).

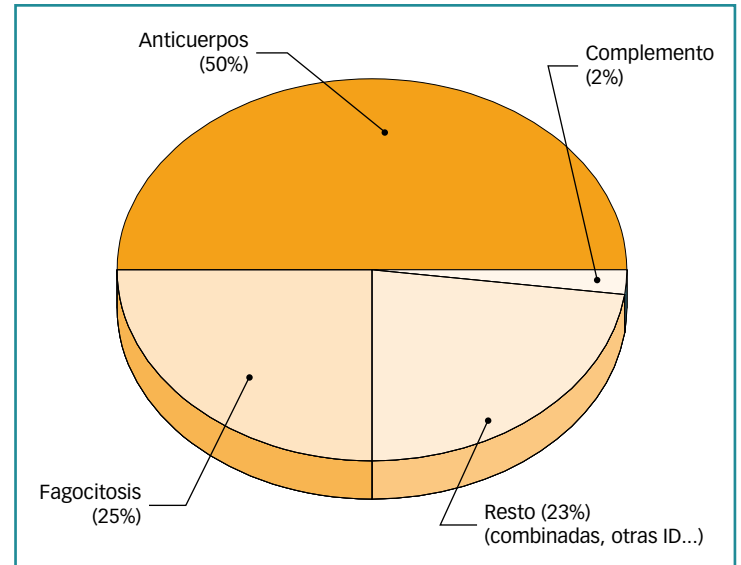


Figura 8.1. Frecuencia de diferentes inmunodeficiencias primarias.

Patología asociada

Se trata de **cuadros complejos** con cortejo infeccioso de repetición que lleva asociado, como consecuencia, una serie de síndromes como malnutrición, retraso en el crecimiento, anemia ferropénica, organopatías pulmonares y cuadros diarreicos crónicos.

Las IDP se asocian con **mayor frecuencia de la esperada a:**

- **Autoinmunidad.** Las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las ID que conservan, al menos de manera parcial, la formación de anticuerpos, en tanto que su incidencia es menor en las formas combinadas graves. Las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes son aquellas en las que la autoagresión se dirige hacia células sanguíneas: anemias hemolíticas, trombocitopenias y neutropenias. Las colagenosis son especialmente frecuentes en las deficiencias del complemento. En los pacientes con inmunodeficiencias, además de las

ENFERMEDAD	HERENCIA	TIPO DE DÉFICIT	LINFOCITOS	INMUNOGLOBULINAS
Síndrome de Bruton	X	Anticuerpos	Ausencia de B	Muy bajas
Síndrome hiper-IgM	X	Anticuerpos	Déficit de CD40L en linfocitos T	IgM elevadas
	AR		Déficit de CD40 en linfocitos B	IgG, IgA e IgE disminuidas
Inmunodeficiencia variable común	50% no se identifica	Anticuerpos	Variables	Bajas
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG-X, IDCG-no X)	X (IL-2R γ)	Combinada	Ausencia de T y NK	Bajas
	AR (JAK3)			
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG-no X)	AR (RAG1 y 2)	Combinada	Ausencia de T y B	Bajas
Déficit de ADA1 (IDCG-no X)	AR	Combinada	Descenso marcado de T, B y NK	Bajas
Déficit de HLA de clase II	AR	Combinada	Normales (LTCD4+ bajos)	Normales o bajas
Déficit de HLA de clase I			Normales (LTCD8+ bajos)	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	X	Complejo ID sindrómica	Descenso progresivo de T y B	IgM bajas IgA e IgE elevadas
Síndrome de ataxia-telangiectasia	AR	Complejo Déficit de reparación del ADN	Descenso progresivo de LT	IgM elevadas IgA e IgE bajas
Síndrome de Di George	Cr22q11.2	Complejo (celular)	Descenso progresivo de T	Normales o bajas
Enfermedad granulomatosa crónica	X (70%)	Fagocitosis	Normales	Normales
	AR (30%)	Fagocitosis	Normales	Normales
Síndrome hiper-IgE	AD o AR	Fagocitosis	Normales	IgE elevadas

Tabla 8.3. Principales inmunodeficiencias primarias.

enfermedades autoinmunitarias, también es típica la presencia de autoanticuerpos sin significado clínico concreto. Los más frecuentes son los dirigidos contra la inmunoglobulina A (IgA): cardiolipina, antígeno microsomal tiroideo, factor reumatoide y anticuerpos antinucleares (ANA).

- **Neoplasias.** La incidencia de tumores es de 10 a 100 veces mayor de la esperada en grupos de edad similar. Son más frecuentes en las ID asociadas a alteraciones de las células T, por ejemplo, en el síndrome de ataxia-teleangiectasia. Las neoplasias más frecuentes son las de origen linfoproliferativo (linfoma no Hodgkin), seguidas por el carcinoma gástrico (en los déficits de anticuerpos).
- **Atopia.** Las enfermedades de origen atópico son especialmente frecuentes en las deficiencias de IgA. También es frecuente la aparición de dermatitis similar a la de origen atópico en las ID combinadas, así como en las deficiencias de la función fagocítica.

8.5. Inmunodeficiencias primarias humorales

Son **las IDP más frecuentes**. Engloban a las entidades cuyo cuadro clínico evidencia un **fallo en la formación de anticuerpos específicos**. La inmunidad mediada por las células T suele ser normal. La sintomatología más habitual consiste en infecciones de repetición causadas por bacterias extracelulares en tractos mucosos naturales. La **localización más frecuente** de estas infecciones es el **tracto respiratorio** (neumonías y bronquitis de repetición), **seguido del digestivo** (diarreas intermitentes).

Otras infecciones frecuentes son sepsis, otitis, sinusitis, meningitis y piodermitis. Como enfermedades asociadas destacan las autoinmunitarias (citopenias, gastritis atróficas), los eccemas y los tumores, en particular carcinomas gástricos. Las complicaciones más frecuentes son las bronquiectasias, otitis y sinusitis crónicas, así como síndromes malabsortivos.

■ Agammaglobulinemia ligada al sexo (síndrome de Bruton)

Etiología

Se debe a **deleciones en el gen de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK)**, localizado en el cromosoma X. Esta deficiencia condiciona un **stop** en la diferenciación de los linfocitos B a nivel intramedular. Herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Clínica

Las infecciones típicas del déficit de anticuerpos suelen comenzar entre los 6 meses y el año de vida, cuando han desaparecido los anticuerpos maternos. Estos pacientes pueden padecer un **cuadro de artritis reumatoide-like** causada frecuentemente por *Mycoplasma* spp. Otro cuadro que incide en estos pacientes es un **síndrome similar a la dermatomiositis**, que evoluciona hacia una meningoencefalitis generalmente fatal, que es producido por una infección por virus ECHO (*enteric cytopathic human orphan*). Son **muy frecuentes** las **diarreas** por *G. lamblia*, pero solo el 10% de los pacientes desarrollan diarreas crónicas que, dada su edad, pueden hacer pensar en una enfermedad celíaca.

Diagnóstico

Se requieren los siguientes datos: sexo masculino, comienzo en la edad infantil, valores de IgG sérica inferiores a 200 mg/dL, IgA e IgM séricas prácticamente indetectables. Es característica la **ausencia de linfocitos B (LB) circulantes** (< 2% de LB) **y de células plasmáticas en los tejidos** (como en intestino). La inmunidad mediada por células T es normal.

El tratamiento de elección, como para la mayoría de las deficiencias de anticuerpos, es la **administración periódica de gammaglobulina por vía parenteral o subcutánea**.

■ Síndrome de hiperinmunoglobulina M

Etiología

Se debe a **mutaciones en los genes de las moléculas que median el cambio de clase de la inmunoglobulina**, siendo los principales *CD40* ligando (*CD40L*) y *CD40*. Las alteraciones en el gen *CD40L* (también llamado *CD154*) presentan un patrón de herencia ligada al cromosoma X (regla mnemotécnica "ligando-ligada"), mientras que *CD40* tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Clínica

Los pacientes presentan un cuadro clínico de **déficit de inmunidad humoral** (neumonías, sinusitis, otitis...). También son **muy sensibles a las infecciones por *Cryptosporidium***. Los niveles de IgM están elevados, mientras que los de IgG, IgA e IgE están muy bajos y, a diferencia de los pacientes con síndrome de Bruton, los linfocitos B se encuentran en número normal ▶ MIR 22-23, 37.

■ Inmunodeficiencia variable común

Es la **segunda IDP más frecuente** y la más frecuente con sintomatología infecciosa. Se considera que, en realidad, es un síndrome que agrupa varias enfermedades que aparecen después de la infancia, cuya expresión primaria es una producción de anticuerpos solubles alterada, con base en un defecto en la diferenciación de las células plasmáticas. Aunque puede haber niños afectados (> 4 años), suele debutar con más frecuencia a partir de la adolescencia, siendo la edad de comienzo más habitual entre los 20 y los 30 años. Afecta tanto a varones como a mujeres. Los **hallazgos inmunológicos son muy variables**. Las cifras de IgG son bajas, pueden oscilar entre su ausencia y 500 mg/dL; la IgM e IgA pueden tener valores muy variables. Los linfocitos B suelen ser normales en número, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede tenerlos disminuidos.

La **etiología** es, por lo general, **desconocida** (se han descrito mutaciones en genes relacionados con la diferenciación de linfocitos B en el 20-40% de los pacientes); existe un defecto intrínseco del linfocito B, que es incapaz de madurar a célula plasmática o, si lo hace, las células plasmáticas no segregan las Ig que producen. Un dato característico es la ausencia de células plasmáticas en tejidos (que se observa en un 70% de los casos).



El **cuadro clínico** corresponde al reseñado para las deficiencias de anticuerpos (bronquitis y sinusitis crónicas, neumonías de repetición...). Las **infecciones** más frecuentes son las de senos paranasales y pulmonares, seguidas por las intestinales. La incidencia de **enfermedades autoinmunitarias** es alta. Son muy frecuentes la anemia perniciosa y la aclorhidria gástrica, que, probablemente, tenga que ver con la alta incidencia de carcinomas gástricos en estos pacientes. Son también frecuentes los linfomas. En un subgrupo de pacientes pueden aparecer fenómenos inflamatorios granulomatosos (sarcoidosis, poliangitis granulomatosa...). Se ha descrito un **cuadro inflamatorio pulmonar típico** en estos pacientes, denominado GLILD (enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa). Algunos de los cuadros autoinmunitarios o inflamatorios de estos pacientes requieren tratamiento con inmunosupresores, habiéndose utilizado de forma compasiva rituximab y ustekinumab con buenos resultados ▶ **MIR 14-15, 220**.

Recuerda

- Es una inmunodeficiencia de anticuerpos primaria y adquirida.

El **pronóstico** (principalmente infeccioso), bien tratada, es relativamente bueno, pudiendo llegar a la octava década, pero resulta **muy variable en función de las complicaciones a diferentes niveles** (bronquiectasias, hipertensión portal...) ya presentes al momento del diagnóstico. Una de las causas principales de mortalidad en estos pacientes es el linfoma. Los hijos de enfermas (no tratadas) nacen con niveles bajos de inmunoglobulinas, que progresivamente van aumentando hasta llegar a igualarse con los de niños nacidos de madres sanas. Las complicaciones autoinmunitarias e inflamatorias siguen una evolución independientemente del tratamiento sustitutivo. Estos pacientes son subsidiarios de recibir tratamientos inmunosupresores para dichas complicaciones.

Por otra parte, algunos individuos sin **inmunodeficiencia variable común** (IDVC) conocida previamente y que han recibido tratamiento con rituximab (anti-CD20) por otra enfermedad (artritis reumatoide, neoplasias hematológicas...) presentan de forma prolongada tras el tratamiento hipogammaglobulinemia en rangos similares a la inmunodeficiencia variable común, asociando además infecciones típicas de este tipo de inmunodeficiencia ▶ **MIR 16-17, 100-HM**.

Deficiencia selectiva de inmunoglobulinas A

La **producción, niveles sanguíneos y funcionalidad** del resto de inmunoglobulinas, así como la inmunidad celular, son **normales**.

Según las publicaciones al uso, la frecuencia es de 1:300-800 en individuos caucásicos e inferior en japoneses y afroamericanos, y es la IDP más frecuente. Dichos estudios se suelen referir a Estados Unidos.

Clínica

La **gran mayoría** de los pacientes están **asintomáticos**, pero **algunos** presentan **infecciones respiratorias o digestivas** de repetición, de origen generalmente bacteriano.

En estos pacientes hay mayor incidencia de **trastornos autoinmunitarios** (especialmente diabetes tipo 1), vitiligo, hipotiroidismo autoinmunitario, atopía y enfermedad celíaca que en la población general (uno de cada 200 atópicos es deficiente en IgA). Se han descrito reacciones graves tras la administración de hemoderivados.

Recuerda

- Si la inmunodeficiencia de IgA cursa con clínica, hay que sospechar e investigar otro déficit de anticuerpos asociado, como el déficit de subclases de IgG2 e IgG4. Si se confirma, puede recibir tratamiento con gammaglobulinas.

Pronóstico

La enfermedad **suele pasar desapercibida** (el 85% de los pacientes está asintomático). Si los pacientes son sintomáticos, el pronóstico depende de las enfermedades asociadas (infecciones recurrentes bacterianas de vías altas respiratorias, alergia, autoinmunidad).

Diagnóstico diferencial

Debe tenerse en cuenta que algunos anticonvulsivos como las hidantoínas suprimen la producción de IgA. Los criterios diagnósticos establecidos (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias) requieren que el paciente tenga más de 4 años de edad.

Tratamiento

Las infecciones de repetición se tratarán con **antibióticos**; **no** deben emplearse **gammaglobulinas**, están contraindicadas, se han descrito reacciones infusionales (posible relación con la presencia de anticuerpos anti-IgA en estos pacientes). Las vacunas contra *Haemophilus* spp. y neumococos pueden ser de utilidad en pacientes con síndrome infeccioso de repetición.

Se recomienda portar **identificación con el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA**.

Deficiencia selectiva de subclases de inmunoglobulinas G

Se define como la existencia de **valores inferiores a los normales de una o más subclases de IgG**, con normalidad de la cantidad total de IgG sérica. Es frecuente la inmunodeficiencia conjunta de subclases IgG2 e IgG4 y en un importante número de casos se asocia a déficit parcial o total de IgA. Suele presentar **clínica infecciosa recurrente otorrinolaringológica (ORL) y de vías altas respiratorias**. Los criterios diagnósticos requieren que la edad del paciente sea mayor de 7 años y dos subclases de IgG (G1, G2 o G3) disminuidas.

Tratamiento

El tratamiento de la deficiencia debe efectuarse con **gammaglobulina**, si existe una clínica infecciosa suficientemente grave y deficiencia en la capacidad de producción de anticuerpos frente a antígenos proteicos y polisacáridos.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

Durante los últimos meses de la gestación, la IgG materna pasa **a través de la placenta** mediante un mecanismo activo y persiste en la sangre del recién nacido hasta los 6-8 meses de vida. La primera Ig que produce el niño es la IgM, seguida por IgG e IgA.

La IgG adquirida pasivamente se cataboliza, mientras que el lactante inicia su propia producción de IgG.

Como consecuencia, entre los 3 y 6 meses de vida, existe una hipogammaglobulinemia fisiológica, con valores de IgG bajos. En algunos niños, este déficit fisiológico se prolonga hasta los 3 años, en cuyo caso se dice que padecen una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (Figura 8.2).

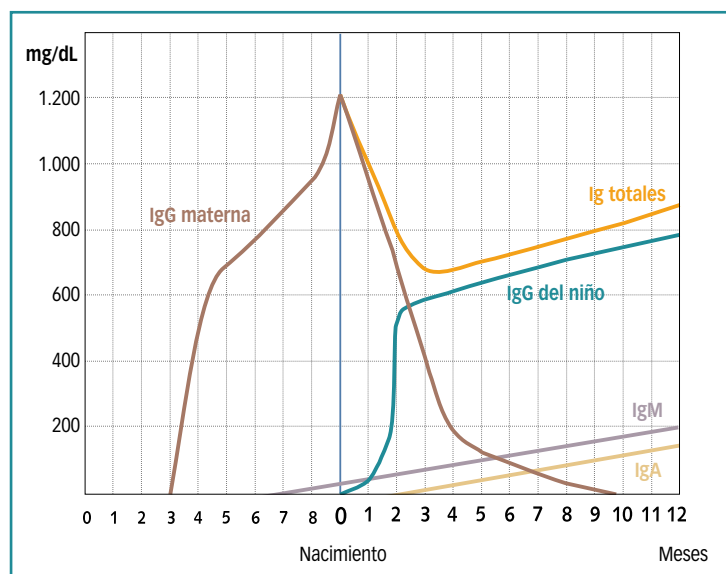


Figura 8.2. Niveles de inmunoglobulinas durante el periodo fetal y la lactancia.

El **origen** de este trastorno **no está claro**, aunque parece existir una mayor frecuencia en niños con familiares afectados de inmunodeficiencias primarias de anticuerpos.

La hipogammaglobulinemia transitoria produce sintomatología muy raras veces, y generalmente los pacientes conservan una adecuada respuesta frente a vacunas.

No está indicado administrar gammaglobulina, excepto en los casos extraordinarios en que se producen infecciones muy graves y repetidas.

8.6. Inmunodeficiencias primarias combinadas

Representan **cerca del 25% de las IDP**. Todas son **hereditarias** y están causadas por la **ausencia** o por una **alteración funcional grave de los linfocitos T y B**. Cuando se conoce el gen responsable y existen antecedentes familiares, es posible su diagnóstico prenatal estudiando el geno-

tipo tras obtener células por amniocentesis; en algunos casos incluso se ha realizado el tratamiento con trasplante de médula intraútero. En algunas comunidades autónomas se ha implantado el **cribado neonatal** de estas enfermedades y sería deseable su implantación en todo el territorio nacional.

La ausencia o la alteración grave de la inmunidad mediada por las células T, así como la escasa o nula producción de anticuerpos (Ac), ocasiona cuadros clínicos de **extrema gravedad**, que, en ausencia de tratamiento correctivo, suelen conducir al fallecimiento durante la infancia antes de los 2 años de edad.

Aunque estos pacientes sufren todo tipo de **infecciones**, las más frecuentes suelen ser las **de origen vírico**, así como las **producidas por hongos y por bacterias** de crecimiento intracelular ▶ MIR 18-19, 56.

Los datos que permiten **sospechar una ID combinada** son:

- Aparición temprana de infecciones graves repetidas y de difícil control.
- Anorexia intensa con paro o retraso en el desarrollo ponderoestatural y síndrome diarreico.
- Candidiasis oral resistente al tratamiento tópico.
- Neumonías intersticiales.
- Historia familiar de fallecimientos tempranos.

Ante la **sospecha de la tríada** candidiasis, diarreas y neumonías, debe **evitarse la vacunación con gérmenes vivos**. En el caso de tener que transfundirlos, y para evitar la enfermedad del injerto contra el huésped, la sangre o sus derivados deben ser frescos y haber sido previamente irradiados con el objetivo de eliminar la funcionalidad de los linfocitos T.

Inmunodeficiencia combinada grave

Es un síndrome que **agrupa varias enfermedades congénitas** con déficit tanto de inmunidad mediada por células T como la subsiguiente alteración en una correcta respuesta humoral.

Patogenia

La patogenia de este síndrome es **múltiple** (heterogeneidad genética), aunque recientemente se han ido identificando muchos de los genes responsables y se han definido, por tanto, entidades clínicas concretas. En la mayoría de los casos, los **linfocitos T** están **ausentes o muy disminuidos**.

El **timo** de estos pacientes suele ser **de pequeño tamaño** y no **se visualiza en la radiografía de tórax**; además, hay alteraciones en el desarrollo de otros órganos linfoides ▶ MIR 16-17, 52:

- **Inmunodeficiencia combinada grave ligada al sexo**. Es la más frecuente. Se debe a mutaciones en el gen de la cadena gamma común del receptor de la interleucina 2 (IL-2) (situado en el cromosoma X). Los linfocitos T de sangre periférica están ausentes o en número muy bajo; los linfocitos B suelen estar normales o elevados.
- **Inmunodeficiencia combinada grave autosómica recesiva**. Se trata de un grupo de enfermedades con heterogeneidad genética. Los linfocitos T están muy bajos o ausentes; los linfocitos B pueden ser normales, muy bajos o estar ausentes.



Diagnóstico y tratamiento

Se establece ante una historia clínica sugerente. Entre los **datos de laboratorio**, destacan los siguientes:

- **Hipogammaglobulinemia intensa.** Afecta por lo general a todas las IG (aunque, en algún caso, la IgM puede estar conservada).
- **Linfopenia.** Más intensa a medida que se deteriora el estado general del paciente.
- **Ausencia de linfocitos funcionantes.** Pueden carecer de linfocitos T o haberlos en muy bajo número. Cuando existen linfocitos T, estos presentan incapacidad, prácticamente total, de responder con proliferación a mitógenos como fitohemaglutinina o concanavalina.

El tratamiento es un **trasplante de médula ósea**.

Deficiencia de adenosindesaminasa 1

El cuadro clínico de esta enfermedad es el de la **inmunodeficiencia combinada grave**. La ausencia de esta enzima del metabolismo de las purinas origina en los linfocitos T y B, la acumulación de **metabolitos** (dATP, trifosfato de desoxiadenosina), por lo que se bloquea la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y los linfocitos pierden su capacidad de proliferar. La entidad se asocia con frecuencia a anomalías en los cartílagos.

Se trata de una **enfermedad autosómica recesiva** que se debe a delección, o mutaciones puntuales, en el gen que codifica la enzima. Los homocigotos solo presentan ID cuando la actividad de la enzima es inferior al 5% de la normal. Los heterocigotos no presentan alteraciones de la respuesta inmunitaria. Para la deficiencia de adenosindesaminasa 1 (ADA1), existe una terapia génica aprobada por la Agencia Europea del Medicamento.

Disgenesia reticular

Es la **más infrecuente y grave de las ID combinadas**. Estos pacientes presentan pancitopenia: carecen de linfocitos T y B y de células mielomonocíticas, lo que provoca infecciones extraordinariamente graves desde los primeros días de vida.

Sin trasplante de médula ósea, estos pacientes fallecen en el primer trimestre.

8.7. Defectos primarios de la función fagocítica

Constituyen un **grupo de enfermedades** en las que **se alteran uno o varios de los pasos secuenciales de la fagocitosis**. Las anomalías del funcionalismo leucocitario pueden afectar a la quimiotaxis, la fagocitosis o a la capacidad bactericida; existen también trastornos de carácter mixto.

- **Trastornos de la quimiotaxis.** Debidos a la deficiencia de adhesión leucocitaria.
- **Trastornos de la capacidad bactericida.** Destacan la deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, la deficiencia de mieloperoxidasa y la enfermedad granulomatosa crónica.

Enfermedad granulomatosa crónica

Se caracteriza por la **falta de capacidad bactericida de los granulocitos** y la **falta de producción de radicales libres de oxígeno**. La clínica infecciosa suele comenzar durante el primer año y las localizaciones más frecuentes son las pulmonares, hepáticas, genitourinarias, en ganglios linfáticos y óseas.

Los **gérmenes más frecuentes** son los que habitualmente no son **patógenos** para personas sanas, como estafilococos coagulasa (+) y (-), *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* y hongos y nocardiosis.

Son típicas las infecciones por bacterias catalasa-positivas ► **MIR 18-19, 180**. Paradójicamente, las bacterias como el neumococo y el estreptococo beta-hemolítico rara vez infectan a estos pacientes, ya que producen su propio peróxido de hidrógeno, que acabará siendo letal para ellos.

Fisiopatología

A nivel molecular, existe un **fallo en la activación del complejo NADPH** (fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido)-**oxidasa**, enzima formada por cuatro cadenas peptídicas: el citocromo b558 (heterodímero: p91 y p22) y otras dos proteínas.

Su función normal es catabolizar el paso de un electrón al oxígeno para formar el anión superóxido; con posterioridad se forma peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

La mieloperoxidasa de la célula utiliza el H₂O₂ para formar el anión hipocloroso, que es tremendamente oxidante y microbicida. En el transcurso del metabolismo microbiano, las bacterias producen peróxido de hidrógeno, y aquellas que son catalasa-positivas lo degradan inmediatamente. Sin embargo, las catalasa-negativas no lo degradan y aportan a la célula enferma el peróxido de hidrógeno que necesitaba para poder activar la maquinaria de destrucción microbiana. Por tanto, no suele haber problemas para eliminar bacterias catalasa-negativas.

Genética

Es una enfermedad con **heterogeneidad genética**. El 70% de los casos se debe a alteraciones en el gen de la p91 del citocromo b588, situado en el cromosoma X y, por tanto, con herencia ligada al sexo. Los otros genes del complejo NADPH-oxidasa tienen herencia autosómica recesiva.

Diagnóstico

El diagnóstico se determina ante la **negatividad repetida de la prueba de reducción del nitro-azul de tetrazolio (NBT)**. En la actualidad, se han desarrollado pruebas que emplean la citometría de flujo para estudiar la capacidad oxidativa.

Tratamiento

Es **sintomático**. Se utiliza interferón (IFN) gamma como profilaxis infecciosa. En algunos casos, se ha logrado la corrección del defecto mediante trasplante alogénico de médula ósea, que cada vez cobra más relevancia en estos pacientes.

■ Déficit de adhesión leucocitaria

El déficit de adhesión leucocitaria se produce por **mutaciones en el gen de la β_2 -integrina** (CD18). Provoca síntomas desde el nacimiento, con el dato característico de retraso en la caída del cordón umbilical, onfalitis y alteración en la cicatrización de características apiógenas ► **MIR 18-19, 57**.

El pronóstico en los casos de deficiencia grave de CD18 es deletéreo a los 2 años de vida sin tratamiento (trasplante de progenitores hematopoyéticos).

8.8. Defectos primarios por disregulación inmunológica

■ Síndrome de Chediak-Higashi

Las células fagocíticas presentan **gránulos gigantes**, debido a la fusión anómala de lisosomas (cuerpos de inclusión gigantes en todas las células con gránulos, dato patognomónico).

El cuadro clínico se caracteriza por **infecciones piógenas recurrentes** con frecuente localización cutánea, nistagmo, fotofobia y albinismo parcial. En ocasiones asocian diátesis hemorrágica y neuropatía. Su **herencia es autosómica recesiva** por mutaciones en el gen *LYST*.

El tratamiento comprende desde la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) hasta el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

■ Síndrome hemofagocítico

El síndrome hemofagocítico es una **condición clínica** que se caracteriza por fiebre, adenopatías/esplenomegalia, hipertransaminasemia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia, y citopenias sanguíneas, además de poder observarse hemofagocitosis en médula ósea, bazo y/o adenopatías.

Existe una **forma adquirida**, secundaria a condiciones infecciosas (virus de Epstein-Barr [VEB], listeria...), tumorales (linfomas) e inflamatorias (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico...) y **otra familiar o primaria** (esta es la inmunodeficiencia primaria), en la que se han caracterizado diversas alteraciones genéticas en genes relacionados con la citotoxicidad T y NK, como en los genes de las perforinas.

Como datos inmunológicos destaca la **elevación de CD25s** (CD25 soluble o cadena alfa del receptor de la IL-2) y **ausencia o marcado descenso de la citotoxicidad NK** en pruebas funcionales.

Este síndrome tiene una **altísima mortalidad**. Su tratamiento incluye el uso de corticosteroides sistémicos, quimioterapia (etopósido) e inmunosupresión (generalmente con ciclosporina, aunque se han utilizado otros como rituximab, abatacept...). El tratamiento curativo definitivo en el caso de la forma familiar o primaria confirmada debe incluir la **búsqueda inmediata de un donante para trasplante** de progenitores hematopoyéticos ► **MIR 23-24, 180; MIR 14-15, 219**.

■ Síndrome IPEX

De las siglas inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía, ligado a X. Afecta a 1 de cada 1.600.000 personas. Se debe a **mutaciones en el gen *FOXP3***, con un patrón de herencia ligado al cromosoma X recesivo. **Afecta fundamentalmente a los LT reguladores**, alterando los mecanismos de tolerancia periférica, por lo que cursa con diversas manifestaciones de autoinmunidad graves y desde el nacimiento.

Se realiza tratamiento inmunosupresor, destacando el uso de rapamicina. Su único tratamiento curativo, en la actualidad, es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

■ Síndrome APECED

La sigla proviene de poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica. También se le conoce como SPA-I (síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I).

Se produce por **mutaciones en el gen *AIRE*** con un patrón de herencia autosómico recesivo. Produce una alteración en el factor de transcripción *AIRE* (autoinmune regulator), fundamental para los procesos de tolerancia en el timo, concretamente la selección negativa ► **MIR 21-22, 35**.

8.9. Síndromes bien definidos que cursan con inmunodeficiencia (primaria)

■ Síndrome de Di George

Es una **embriopatía** causada por microdeleciones en el brazo largo del cromosoma 22, que afecta a los órganos derivados del tercer y cuarto arcos faríngeos. Suele ser esporádica. Los pacientes presentan una **amplia gama de anomalías en su fenotipo**: ausencia total o parcial de la glándula tímica, ausencia total o parcial de paratiroides, facies con micrognatia, hipertelorismo e implantación baja de pabellones auriculares.

La manifestación clínica más temprana es la tetania, debida a la hipocalcemia por ausencia de paratiroides. Otras malformaciones frecuentes son las cardíacas, en particular en la salida de los grandes vasos. Pueden asociar además retraso mental leve, déficit de atención e hiperactividad, alteraciones esqueléticas (polidactilia...).

Es frecuente que el número de linfocitos T esté disminuido y que estos presenten características de inmadurez. Las cifras de Ig séricas suelen ser normales o estar discretamente disminuidas; en general, la producción de anticuerpos no está abolida, pero sí alterada. El espectro de infecciones depende del grado de afección del sistema inmunitario de cada paciente; hay casos sin sintomatología infecciosa.

El **pronóstico** es **diferente para cada paciente**, así como la estrategia terapéutica, incluyendo en los casos de síndrome completo (con afectación grave del sistema inmunitario) el trasplante de progenitores hematopoyéticos ► **MIR 15-16, 44; MIR 12-13, 214**.



■ Síndrome de hiperinmunoglobulina E

Existe una **forma autosómica dominante** (síndrome de Job, con mutaciones en el gen *STAT3*) con penetrancia incompleta de herencia autosómica dominante, pero con un porcentaje elevado de casos esporádicos. Se caracteriza por dermatitis crónica pruriginosa e infecciones bacterianas sinopulmonares y cutáneas, acompañadas de cifras elevadas de IgE y eosinofilia. La manifestación clínica más típica es la **aparición de abscesos cutáneos recidivantes por *S. aureus***. El **síndrome de Job** presenta además unos rasgos fenotípicos faciales y corporales característicos (hipertelorismo, ensanchamiento del puente nasal, retención de piezas de la dentadura primaria, hiperlaxitud ligamentosa, escoliosis...).

La **forma de herencia autosómica recesiva** se debe a mutaciones en el gen *DOCK8*, que se comporta como una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), que asocia además retraso de crecimiento ponderoestatural y pubertad retardada y atopia grave. Como tratamiento curativo suelen requerir el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

■ Síndrome de Wiskott-Aldrich

Su **herencia** está **ligada al cromosoma X** (gen *WASP*). Cursa con eccema, trombocitopenia e infecciones recurrentes, con datos de diátesis hemorrágica (epistaxis, melenas, hematomas, petequias). Produce infecciones de localización ORL, neumonías, sepsis y candidiasis. El **defecto inmunitario** es complejo, con descenso de IgM, aumento de IgE y disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos T. El tratamiento curativo consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

■ Síndrome de ataxia-telangiectasia

Se encuadra dentro del grupo de **inmunodeficiencias primarias con defectos en la reparación del ADN**. Su herencia es autosómica recesiva, con mutaciones en el gen *ATM*. Se caracteriza por ataxia cerebelosa, telangiectasias cutaneomucosas (frecuentemente con localización ocular), infecciones (sinopulmonares) y neoplasias. Presenta disminución de la concentración sérica de IgA, linfopenia T y aumento de alfafetoproteína (AFP).

8.10. Deficiencias primarias del complemento

De forma general, las inmunodeficiencias del complemento se caracterizan por **incremento a la susceptibilidad por infecciones bacterianas por bacterias encapsuladas**. Los déficits de los factores de la vía clásica pueden asociar, además, clínica compatible con enfermedades mediadas por inmunocomplejos.

Además de las deficiencias en factores que intervienen en la activación del complemento, se han identificado **múltiples defectos de proteínas reguladoras** ("inhibidoras") de este, cuyos cuadros clínicos no cursan con infecciones, sino con síntomas derivados de un "exceso de función", como el síndrome hemolítico urémico atípico (factor I y factor H).

■ Angioedema hereditario

Se trata de un **angioedema mediado por bradicinina**, no por histamina (no subyace patología alérgica). Tiene características clínicas típicamente no eritematosas, no pruriginosas, sin respuesta a tratamiento con antihistamínicos ni corticosteroides. Cursa típicamente en **brotes** en ocasiones precedidos de factores desencadenantes (traumatismos, intervenciones quirúrgicas, procedimientos odontológicos). Si los brotes afectan a localizaciones faciales y cervicales (angioedema lingual, de glotis...), pueden comprometer seriamente la vía aérea; potencialmente mortales si no reciben el diagnóstico y tratamiento adecuados. En los brotes de angioedema hereditario (AEH) I y II está indicada la utilización de C1 inhibidor, icatibant (un antagonista de los receptores tipo 2 de la bradicinina) o, si no está disponible, plasma fresco congelado.

Se han descrito **tres tipos principales de AEH**, todos ellos con herencia autosómica dominante ▶ **MIR 18-19, 54-DM; MIR 16-17, 51; MIR 15-16, 48**:

- **Tipo I.** Por mutaciones en el gen del C1 inhibidor, que condicionan una disminución en la concentración sérica del C1 inhibidor.
- **Tipo II.** Por mutaciones en el gen del C1 inhibidor, que condicionan una disminución en la función del C1 inhibidor, con concentraciones séricas normales.
- **Tipo III.** Hasta hace pocos años se incluían aquellos AEH sin alteración cuantitativa o funcional en C1 inhibidor. Recientemente se ha identificado una mutación en el gen del factor XII de la coagulación (factor de Hageman) como causante de AEH-III en parte de estos pacientes. El estímulo hormonal estrogénico parece desempeñar un papel como desencadenante.
- **Tipo IV.** Englobaba a otros AEH sin causa genética conocida o recientemente descritas, pero sin alteración en C1 inhibidor. Actualmente, se han caracterizado algunos nuevos tipos, uno por mutaciones en el gen del plasminógeno y otro en el gen de la angiopoietina.

Puedes completar esta información en el subapartado 7.6. Angioedema.

8.11. Síndromes autoinflamatorios

Están incluidos en la clasificación de las **inmunodeficiencias primarias**. Se deben a mutaciones en genes que intervienen en la respuesta inmunitaria innata. Se diferencian **dos grandes grupos**, los que se deben a **defectos en el inflammasoma** y los **no relacionados con el inflammasoma**. El inflammasoma es una estructura multiproteica, situada en el citoplasma de las células de la inmunidad innata, cuya función principal es escindir las formas inactivas de algunas citocinas (IL-1 beta e IL-18) a su forma activa ▶ **MIR 18-19, 58**.

Entre las inflammasopatías se encuentran la **fiebre mediterránea familiar**, el **síndrome hiper-IgD** y el **síndrome de Muckle-Wells** (criopirinosopatías). De las no relacionadas con el inflammasoma, destacan el **síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)**, **enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz**, el **síndrome PAPA** (pioderma gangrenoso, acné, artritis piogénica estéril), déficit del antagonista del receptor de la IL-1 (**síndrome DIRA**), la haploinsuficiencia A20 (**HA20**, también conocido como "Behçet hereditario"), el déficit de **adenosina deaminasa 2 (DADA2)** que cursa con **livedo reticularis**, lesiones vasculares cutáneas y accidentes isquémicos de diversas localizaciones como el sistema nervioso central (SNC) ▶ **MIR 23-24, 204-RM**.

De forma general, cursan con **brotes recurrentes de fiebre sin causa infecciosa o tumoral conocida ni autoinmunitaria**. Se acompañan de elevación de los reactantes de fase aguda, como la CRP (proteína C-reactiva), entre otras, o la SAA (sustancia amiloidea A) con normalización generalmente entre brotes. Cada entidad asocia otra sintomatología como eritema *migrans*, poliserositis, urticaria, úlceras en mucosas, afectación neurológica, artritis, enteritis, uveítis, etcétera.

El tratamiento de la mayor parte de ellos incluye el uso de **colchicina** y el **bloqueo** de la vía de la **interleucina-1-beta**, con canakinumab y/o anakinra, o el uso de terapias frente a factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. El **objetivo del tratamiento** no es solo el control clínico de la inflamación, sino también evitar la progresión de la amiloidosis secundaria. En general, los corticosteroides son muy poco eficaces en ellos.

Otro grupo destacable de las IDP del grupo de los síndromes autoinflamatorios son las **interferonopatías tipo I**, en las que se produce un actividad excesiva de la vía de los interferones tipo I (alfa y beta). Entre ellas destacan el **síndrome SAVI** (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) y el **síndrome CANDLE** (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipo-dystrophy and elevated temperature*), que cursan con importantes vasculopatías de vasos pequeños, con pérdidas de tejido, lipodistrofia y paniculitis neutrofílica. En el tratamiento de las inflamomasopatías se están utilizando con éxito los inhibidores de las cinasas Jano (JAKinibs). Se puede repasar este grupo de fármacos en el tema 9, Inmunoterapia.

8.12. Evaluación de la inmunidad

Un diagnóstico correcto de una inmunodeficiencia comienza con una **historia clínica/exploración** y una serie de **analíticas básicas**; encabezadas por fórmula, recuento y velocidad de sedimentación y cuantificación de inmunoglobulinas. Deben seguir **pruebas más específicas**, según la clínica del paciente.

■ Valoración de la inmunidad celular

Se establece mediante **cuantificación** de las poblaciones de linfocitos T CD4, T CD8 y NK y el cociente CD4/CD8, mediante citometría de flujo. Puede orientar hacia un diagnóstico de déficit de inmunidad celular, pero la normalidad en el número y proporción de las células no descarta la existencia de una alteración funcional.

■ Pruebas funcionales

Las **pruebas más empleadas** en la clínica son:

- **Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada a antígenos** como PPD (derivado proteico purificado), candidina estreptocinasa y estreptodornasa (ADNasa). Al ser reconocida la sustancia como extraña, los monocitos-macrófagos secretan citocinas que atraen a otras células y desencadenan la típica reacción inflamatoria con induración del área afectada. Un individuo sano, mayor de 3 años, debe responder al menos a uno de estos antígenos, puesto que a lo largo de su vida ha debido

sufrir alguna infección por estreptococos o *Candida* y debe tener memoria inmunitaria de los citados antígenos. La tuberculina (PPD) contiene, entre otros, muramildipéptidos que activan a los macrófagos y células de Langerhans.

- **Respuesta proliferativa**. Consiste en estimular *in vitro* los linfocitos del paciente con mitógenos tipo lectinas (como fitohemaglutinina o conca-navalina A) o estimulando directamente el receptor de la célula T (RCT) con un anticuerpo anti-CD3 o con antígenos específicos. La proliferación obtenida en los linfocitos del paciente y las moléculas secretadas en los sobrenadantes de estos cultivos celulares se comparan con la de las células de personas sanas.

■ Valoración de la inmunidad humoral

Se deben **estudiar los anticuerpos y el complemento**, puesto que existe déficit de complemento que tiene sintomatología parecida a algunos déficit de anticuerpos.

- **Anticuerpos**. Las concentraciones de las diferentes clases de Ig se alteran no solo en los déficits de función humoral, sino también en los de función celular: las inmunodeficiencias primarias de función celular casi siempre se acompañan de alteraciones de las Ig, y en el sida existe hipergammaglobulinemia policlonal. Ante un caso de sospecha de déficit de inmunidad humoral con niveles de Ig normales, se deben cuantificar las subclases de IgG y realizar pruebas funcionales para evaluar la respuesta de anticuerpos tras vacunación. Se deben cuantificar las concentraciones de anticuerpos específicos frente a los microorganismos más habituales, así como la respuesta frente a vacunas de antígenos proteicos y polisacáridicos. Hay que realizar cuantificación de LB en sangre, mediante citometría de flujo.
- **Complemento**. Para determinar si existe déficit de complemento, se realiza la prueba CH50 y la cuantificación de C3 y C4. El CH50 es una prueba que consiste en utilizar el complemento del suero del paciente en un ensayo de hemólisis. Se enfrentan hematías de carnero y un anticuerpo dirigido contra ellos (solo pueden lisarse en presencia de complemento) y luego se añaden diluciones del suero del paciente, aportando complemento en concentraciones decrecientes. La CH50 es la dilución del suero en la que se consigue el 50% de hemólisis. En las fases agudas de enfermedades infecciosas o autoinmunitarias, puede haber cifras bajas de CH50 por el consumo de factores de complemento. Si la sospecha clínica persiste a pesar de un CH50 normal, se deben probar mediante estudios funcionales las vías alternativa y MBL (vía de las lectinas unificadoras de manosa).

■ Valoración de la función fagocítica

Las **dos pruebas más empleadas** son la **prueba de reducción de azul tetrazolio** (NBT es una prueba funcional que indica la capacidad de estas células de experimentar la "explosión metabólica") y el **test de inhibición de la migración** (MIT). Existen en la actualidad pruebas desarrolladas para citometría de flujo, para estudiar la combustión oxidativa, la capacidad fagocítica y la quimiotaxis.



Inmunoterapia

Orientación MIR

De forma aislada se han preguntado cuestiones relacionadas con inmunoterapia. Es necesario tener una idea global, lo que puede ser de ayuda también para otras asignaturas. La inmunoterapia es un campo muy amplio y cada vez de mayor relevancia clínica.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 35; MIR 23-24, 37; MIR 23-24, 198-DM
- ▶ MIR 22-23, 35; MIR 22-23, 38
- ▶ MIR 21-22, 34
- ▶ MIR 20-21, 36; MIR 20-21, 37
- ▶ MIR 19-20, 46; MIR 19-20, 47
- ▶ MIR 16-17, 100-HM
- ▶ MIR 14-15, 217
- ▶ MIR 13-14, 54
- ▶ MIR 12-13, 213

Conceptos clave

- La inmunoterapia es un campo muy amplio que engloba desde los corticosteroides hasta modernos fármacos biológicos.
- Su aplicación es diversa y se extiende mayoritariamente en el campo de las enfermedades inmunomediadas (autoinmunidad, inflamación, trasplante, atopia...).
- Los inmunosupresores clásicos poseen diferentes mecanismos que los hacen más efectivos frente a distintas dianas inmunológicas.
- Los fármacos biológicos no solo engloban a los anticuerpos monoclonales (mab), sino también a otras moléculas como ciertas proteínas de fusión (cept), entre otras.
- El uso de inmunoglobulinas puede ser no solo sustitutivo (en el caso de las inmunodeficiencias), también pueden utilizarse como inmunomoduladores (en algunas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias).

En la actualidad, son múltiples las **enfermedades con base inmunitaria**, cuyos pacientes son susceptibles de recibir tratamientos con fármacos que poseen la capacidad de modular y/o disminuir diferentes componentes de la respuesta inmunitaria (inmunoterapia).

El manejo clínico correcto de estos **fármacos** requiere un conocimiento tanto de su mecanismo de acción como de las vías inmunitarias a las que afectan, además de sus posibles efectos adversos y riesgos derivados de su uso, especialmente la susceptibilidad a ciertas infecciones.

Por tanto, se intentará plasmar de forma resumida y clara los principales grupos de fármacos que se utilizan en inmunología. En muchos casos, sus indicaciones aprobadas, especialmente en el caso de los biológicos, se van ampliando a lo largo de los años, y suelen situarse en escalones terapéuticos finales, tras el fracaso de otros fármacos y/o en combinación con ellos (con diferencias y matices en relación con cada molécula y con cada indicación, que no competen a este manual). Su uso fuera de indicación o como tratamiento compasivo no es infrecuente, atendiendo al posible beneficio en pacientes en los que las medicaciones habitualmente utilizadas no son eficaces.

9.1. Inmunosupresores clásicos

■ Corticosteroides

De **acción inespecífica** sobre varios componentes del sistema inmunitario. Tienen una potente acción antiinflamatoria al actuar sobre la producción de factores proinflamatorios. En dosis altas, añaden un efecto inmunosupresor. Suelen utilizarse para el control rápido en fases agudas de inflamación. Su uso prolongado conlleva múltiples efectos adversos (alteraciones metabólicas, entre otras), por lo que tienden a ser reemplazados por fármacos inmunomoduladores, que ayuden a disminuir su dosis y retirarlos, una vez que han pasado las fases iniciales de la inflamación.

■ Inhibidores de la calcineurina

La calcineurina es una molécula que interviene, principalmente, en diversas señales de activación intracitoplasmática del linfocito T. Los fármacos de este grupo desarrollan **su acción inmunosupresora de forma muy específica sobre los linfocitos T**. Son principalmente la ciclosporina y el tacrolimus. Se utilizan en múltiples enfermedades de base inmunitaria, así como en la prevención del rechazo de algunos órganos trasplantados y médula ósea. Su toxicidad es principalmente nefrológica (mayor en el caso de la ciclosporina) y neurológica ▶ **MIR 12-13, 213**.

■ Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero

Los inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) están implicados en el desarrollo correcto del ciclo celular y, por lo tanto, cuentan con **efecto antiproliferativo**. Everolimus y sirolimus (rapamicina) son los dos fármacos principales de este grupo. Se utilizan principalmente en diferentes pautas de **prevención de rechazo de trasplante**, aprovechando su menor nefrotoxicidad, respecto a los inhibidores de la calcineurina.

Se ha postulado su **posible efecto inmunomodulador** con incremento de linfocitos T (LT) reguladores. Su efecto antiproliferativo está siendo objeto de valoración para su posible utilidad en tumores.

■ Inhibidores principalmente antiproliferativos

Inhiben el metabolismo de los nucleótidos, mediante la **interrupción de la síntesis de pirimidinas o purinas**. Por su mecanismo de acción, algunos poseen mayor especificidad sobre la proliferación de los linfocitos T y B, como el micofenolato y la leflunamida, mientras que otros son de acción más inespecífica sobre diversas estirpes celulares, como el metotrexato y la azatioprina. Su uso es diverso en múltiples enfermedades de etiología autoinmunitaria, aunque principalmente el metotrexato es de amplio uso en enfermedades con afectación articular, y la azatioprina se emplea en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias del aparato digestivo. El micofenolato parece ser útil en enfermedades autoinmunitarias que cursan con autoanticuerpos patogénicos (vasculitis con anticuerpos anticito-plásmicos de neutrófilos [ANCA] positivos, nefritis lúpica, pénfigo vulgar...).

■ Agentes alquilantes

Su **efecto es altamente inespecífico**; sin embargo, a pesar de su potencial toxicidad, son de uso frecuente en situaciones que pueden cursar con alta morbilidad. Requiere especial monitorización la leucopenia que producen de forma habitual. Los fármacos de este grupo más usados en enfermedades de etiología inmunitaria son la ciclofosfamida y el clorambucilo. Algunas situaciones de posible riesgo vital donde se emplean son vasculitis sistémicas (principalmente con afectación renal), vasculitis del sistema nervioso central y nefropatía lúpica grave.

Recordar

- No todos los inmunosupresores clásicos tienen el mismo mecanismo de acción.

9.2. Anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión

Comprendidos dentro de los denominados **fármacos biológicos**, en la actualidad existen múltiples fármacos que se dirigen **contra diferentes moléculas** implicadas en la respuesta inmunitaria, tanto citocinas como otras, como son algunas moléculas de adhesión leucocitaria y proteínas presentes en las membranas linfocitarias. Su uso no se limita a las enfermedades inmunomediadas, sino que se utilizan en otras afecciones principalmente tumorales. Conceptualmente, su respuesta es más específica que la de los inmunosupresores tradicionales y potencialmente con menores reacciones adversas inespecíficas, al dirigirse contra moléculas concretas, inhibiendo acciones específicas de la respuesta inmunitaria. Destacan, por la importancia en número y diversidad de enfermedades aprobadas y pacientes en tratamiento, las moléculas dirigidas contra el factor de necrosis tumoral (TNF).

Recorda

- Dentro de los fármacos biológicos se incluyen diferentes tipos de moléculas.

■ Antifactor de necrosis tumoral

Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales anti-TNF. Todas ellas son moléculas completas de anticuerpo, la primera de ellas con un componente quimérico murino y humano (y más antigua), mientras que las dos últimas son completamente humanizadas.

Otras moléculas que bloquean el TNF son certolizumab-pegol y etanercept. En ambos casos, no son moléculas completas de anticuerpo. El etanercept, concretamente, es una proteína de fusión, formada por un fragmento Fc de una inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y una molécula de receptor soluble de TNF humano. El certolizumab pegol es una molécula de anticuerpo incompleta, formada por un fragmento ab con una modificación química (pegilación) que añade un grupo polietilenglicol de forma covalente, lo que favorece su estabilidad y aumenta su vida media.

Sus **indicaciones aprobadas** se encuentran en el ámbito de las espondiloartropatías: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis..., pudiendo variar entre unas moléculas y otras, principalmente por su diferente antigüedad dentro del arsenal terapéutico y los resultados obtenidos en ensayos en diferentes enfermedades. El adalimumab tiene indicación en ficha técnica para su uso en uveítis no infecciosas y en hidradenitis (moderada-grave). Es obligado, previo a la utilización de este grupo de fármacos, descartar la existencia de tuberculosis latente en el paciente, debido al alto riesgo de reactivación de la infección.

■ Anti-CD20

El rituximab es un anticuerpo completo con componente quimérico murino y humano, dirigido contra la molécula CD20, presente en células linfoides de estirpe B. Su uso inicial fue en neoplasias linfoides B (linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica con expresión CD20+), pero actualmente sus indicaciones aprobadas comprenden enfermedades autoinmunitarias, que son artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica y en el pénfigo vulgar. Se destaca el riesgo de reactivación del VHB (virus hepatitis B) y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC) ► **MIR 16-17, 100-HM; MIR 14-15, 217**. Existen otros anticuerpos anti-CD20 como el ocrelizumab, con indicación en esclerosis múltiple recurrente y formas primarias progresivas. Es un anticuerpo totalmente humanizado.

Antiinterleucina 1 alfa y beta y sus receptores

Anakinra y canakinumab pertenecen a este grupo. El anakinra no es un anticuerpo monoclonal, es el antagonista natural del receptor de la interleucina 1 (IL-1 Ra); se une al receptor tipo I de la IL-1, produciendo un mecanismo inhibidor de la actividad de la IL-1. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, anti-IL-1 beta.

El **uso de moléculas** que bloquean la acción de la IL-1, gira principalmente, en torno a un grupo de **enfermedades** denominadas **inflamomasomopatías**, pertenecientes a los síndromes autoinflamatorios, incluidos en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias (criopirinopatías, fiebre mediterránea familiar, síndrome TRAPS [síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral], síndrome hiper-IgD), donde se ha demostrado su **eficacia en el control clínico y analítico de la enfermedad**, siendo capaces de evitar la progresión hacia la amiloidosis secundaria. Otros usos de estas moléculas son en artritis reumatoide, enfermedad de Still y gota artrítica.

■ Otras moléculas

Hay que conocer las siguientes moléculas:

- **Tocilizumab.** Anti-IL-6R (antirreceptor de IL-6), con indicación en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica y poliarticular, síndrome de liberación de citocinas secundario al uso de terapias CART (*chimeric antigen receptor T*) y en la arteritis de células gigantes. El sarilumab es también un anti-IL-6R, con indicación en artritis reumatoide.
- **Ustekinumab.** Dirigido contra la subunidad p40, común a la IL-12 e IL-23. Indicación en psoriasis en placa y artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- **Belimumab.** Dirigido contra la molécula BAFF o Blys, implicada en la supervivencia de los linfocitos B. Indicación en lupus eritematoso sistémico con alto grado de actividad de la enfermedad y autoanticuerpos positivos.
- **Natalizumab.** Anti- $\alpha 4$ integrina (molécula relacionada con la migración y adhesión leucocitaria), indicado en esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- **Eculizumab.** Anti-C5 (factor del sistema del complemento), impide su escisión en C5a y C5b y la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM). Indicado en dos enfermedades relacionadas con deficiencias de factores reguladores del complemento, la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico urémico atípico. Además, tiene indicación en miastenia *gravis* generalizada con anticuerpos anti-AchR (receptor de acetilcolina) y trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) con anticuerpos antiacuaporina 4.
- **Omalizumab.** Anti-IgE, se dirige frente al Fc de la IgE. Indicado en asma mediada por IgE con sensibilidad alérgica demostrada; con indicación también en urticaria crónica espontánea que no responde a dosis máximas de antihistamínicos H1; indicado en rinosinusitis crónica con pólipos nasales en ficha técnica de la EMA (*European Medicines Agency*).
- **Mepolizumab y reslizumab.** Anti-IL-5, indicados en asma eosinofílica refractaria grave. El benralizumab se dirige frente a la cadena alfa del receptor de la IL-5 (IL-5R α). Al ser la IL-5 una molécula fundamental para la correcta proliferación y activación de los eosinófilos, el uso de moléculas anti-IL-5 está siendo valorado fuera de indicación en diversos trastornos hipereosinofílicos.
- **Secukinumab e ixekizumab.** Anti-IL-17, con indicaciones en el ámbito de la psoriasis y espondiloartritis. Se han descrito casos de reactivación de enfermedad de Crohn en algunos pacientes tratados con secukinumab. El brodalumab se dirige frente al receptor de la IL-17 (IL-17-Ra) para la psoriasis en placas.
- **Abatacept.** Proteína de fusión formada por un fragmento Fc de IgG1 humana y una molécula CTLA4 humana, que inhibiría la coestimulación de los linfocitos T por medio de su receptor CD28, compitiendo con las

moléculas CD80/CD86 (B7). Indicaciones en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica.

- **Basiliximab.** Anti-CD25 (cadena alfa del receptor de la IL-2), indicado en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante renal allogénico *de novo*.
- **Ranibizumab y bevacizumab.** Anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*). El ranibizumab es una molécula incompleta de anticuerpo indicado en DMAE (degeneración macular asociada a la edad) neovascular (en su forma exudativa (edema macular secundario a oclusión venosa retiniana). El bevacizumab es un anticuerpo completo con indicación, entre otras, en cáncer de mama, colon y recto, metastásicos.
- **Muromonab (OKT3).** Anti-CD3. De origen murino, produce depleción de linfocitos T. Ha sido usado en el rechazo agudo de trasplantes allogénicos, principalmente renal y cardíaco.
- **Vedolizumab.** Se dirige frente a $\alpha 4\beta 7$, que es una integrina que se une a la adhesina MadCAM-1 y favorece el paso de linfocitos desde la sangre periférica a la placa de Peyer y la lámina propia intestinal. Bloquea selectivamente esta integrina a nivel intestinal, sin actividad inmunosupresora sistémica ► MIR 19-20, 46. Sus indicaciones actuales en ficha técnica son enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto en colitis ulcerosa como en enfermedad de Crohn, en pacientes adultos, que hayan tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional con un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.
- **Dupilumab.** Anticadena alfa común a los receptores de IL-4 e IL-13, con indicación en dermatitis atópica moderada a grave, asma grave con inflamación tipo 2 (eosinofilia y/o elevación de FeNO [fracción exhalada de óxido nítrico]) y en rinosinusitis crónica con poliposis nasal ► MIR 23-24, 198-DM.
- **Alentuzumab.** Anti-CD52 con indicación en esclerosis múltiple remitente recurrente con lesiones activas. Advertencia de seguridad con restricción en su uso por reacciones adversas inmunitarias (hepatitis autoinmunitaria, linfohistiocitosis hemofagocítica) y cardiovasculares.
- **Risankizumab, guselkumab y tildrakizumab.** Anti-IL-23p19, se dirige frente a la subunidad p19 de la IL-23. Tienen indicación en psoriasis en placas.

9.3. Gammaglobulinas

Son **inmunoglobulinas obtenidas de la fracción no celular de la sangre de donantes**. En ellas están representadas, por tanto, las especificidades más prevalentes en la población. Sufren procesos en la industria farmacéutica para estabilizar las inmunoglobulinas, purificar la IgG y dejar la menor concentración posible de otras clases de inmunoglobulinas (relacionadas con un mayor número de reacciones adversas vinculadas a la infusión) y cumplir con los controles microbiológicos establecidos. Se utilizan principalmente con dos finalidades: sustitutivas en inmunodeficiencias primarias y secundarias (a mieloma múltiple y leucemia linfática crónica) y como inmunomoduladoras en algunas enfermedades inmunomediadas ► MIR 13-14, 54.

En su uso como **terapia sustitutiva** existen, además de preparados para uso intravenoso, algunas para administración subcutánea. Habitualmente se monitoriza el tratamiento mediante la medición de la IgG en la sangre del paciente en valle (es decir, inmediatamente antes de recibir la siguiente infusión). Las posología habitual es de 0,2-0,6 g/kg de peso/cada 3 o 4 semanas para la formulación intravenosa.

Entre las indicaciones inmunomoduladoras/antiinflamatorias, se encuentran la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome de Guillain-Barré y la enfermedad de Kawasaki. Existen diferentes pautas para su uso como inmunomodulador, pero generalmente se aplican dosis de 2 g/kg de peso repartidas en 3 a 5 días.

Recordar

- Las inmunoglobulinas tienen indicaciones en inmunodeficiencias y en enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias.

9.4. Otros fármacos

■ Otras terapias

Además de las citadas en este tema, existen **otras moléculas y tratamientos** que se utilizan en enfermedades inmunomediadas, como las **terapias de desensibilización** en pacientes con hipersensibilidad alérgica, la **plasmaféresis** en enfermedades autoinmunitarias con anticuerpos patogénicos (vasculitis con ANCA positivos...) y leucocitoaféresis (granulocitoaféresis), con indicación en enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Behçet ocular, entre otras.

■ Citocinas

Dentro de las citocinas vamos a diferenciar:

- **IL-2.** De indicación en el carcinoma metastásico de células renales. Se emplea fuera de indicación en el melanoma.
- **Interferones.** El interferón (IFN) gamma tiene propiedades antivirales, usado en el tratamiento de algunas hepatitis víricas (VHB, VHC). El IFN beta se usa en esclerosis múltiple remitente-recurrente. El IFN gamma se emplea en la enfermedad granulomatosa crónica (inmunodeficiencia primaria) y la osteopetrosis maligna grave.

■ Inhibidores de las quinasas Jano (JAKinibs)

Las quinasas Jano (JAK) constituyen una **familia de proteínas** que intervienen en la **señalización intracelular**, de múltiples receptores de citocinas, hormonas y otras moléculas. En la especie humana se han caracterizado 4 JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2).

Se encuentran asociadas a los dominios intracelulares de las cadenas de los receptores de algunas citocinas, hormonas y factores de crecimiento (receptores para IFN de tipo I y de tipo II, IL-12, IL-6, IL-12, IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, EPO [eritropoyetina], TPO [trombopoyetina], leptina, hormona del crecimiento [GH], IL-3, IL-5, factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF], IL-13 e IL-4).

Sin embargo, no todos los tipos de JAK, intervienen en la señalización de los receptores de todas estas moléculas.



De esta forma, cuando se utilizan la inhibición de JAK, como **diana terapéutica** en inmunoterapia, el abordaje ideal sería inhibir la molécula JAK más implicada en la vía que se busca inhibir, evitando la acción inhibidora sobre otras moléculas JAK, que podrían relacionarse con potenciales efectos adversos no deseados como anemia, leucopenia, alteración en el perfil lipídico o una inmunodepresión excesiva con incremento de infecciones por virus (especialmente virus del herpes).

De esta forma, la inhibición de JAK2 afectaría a la acción del receptor de la EPO y de la TPO y de otros factores de acción hematopoyética, y la inhibición de JAK3 afectaría a la acción del receptor de la IL-2, IL-7 e IL-15 (fundamentales en el mantenimiento de una correcta inmunidad celular); la inhibición de JAK1 afectaría a la acción del receptor de IL-6 y de los interferones de tipo I y II.

Diversas moléculas se han desarrollado con acción inhibidora sobre JAK (JAKinibs) para su **uso en enfermedades inmunomediadas y hematológicas**. Entre ellas destacan tofacitinib (indicación en artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa), ruxolitinib (mielofibrosis y policitemia vera), baricitinib (artritis reumatoide y dermatitis atópica) y upadacitinib (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante). No son fármacos biológicos, son moléculas de síntesis, que se administran por vía oral.

■ Otras moléculas

Otras moléculas importantes son:

- **Apremilast**. Es una molécula pequeña. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la fosfodiesterasa 4, implicada en el metabolismo del AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) y la expresión de genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Reciente incorporación en el arsenal terapéutico frente a la forma de espondiloartritis de artritis psoriásica y psoriasis en placas y en la afectación por úlceras bucales en la enfermedad de Behçet.
- **Fingolimod**. Es un antagonista del receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P), provocando un "secuestro" de los linfocitos en los ganglios linfáticos. Está indicado en formas muy activas de esclerosis múltiple remitente-recurrente.

■ Inmunoterapia frente a tumores

En la inmunoterapia frente a tumores se han generado **nuevas moléculas y mecanismos de abordaje terapéutico**. Este tipo de inmunoterapia se basa en favorecer la respuesta que el sistema inmunitario es capaz de poner en marcha frente al tumor, potenciarla y mantenerla en el tiempo para poder conseguir la eliminación de la neoplasia.

Básicamente podríamos hablar en la actualidad de **dos abordajes distintos** principales con indicaciones aprobadas: **anticuerpos monoclonales que se dirigen frente a moléculas** presentes en los linfocitos o en las células tumorales que inhiben la respuesta inmunitaria (anticuerpos frente a *check point inhibitors*) y **terapias celulares como las células CART**.

No debemos olvidar, además, que algunos anticuerpos monoclonales se dirigen frente a marcadores presentes en la célula tumoral, favoreciendo su eliminación por el sistema inmunitario (como rituximab frente a CD20 o alemtuzumab frente a CD52).

Entre los anticuerpos frente a los **puntos de control de inhibición** destacamos:

- **Ipilimumab** frente a **CTLA4** (CD152).
- **Nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab** frente a **PD1**.
- **Atezolizumab, durvalumab y avelumab** frente a **PDL1** ▶ **MIR 23-24, 35; MIR 21-22, 34**.

Entre la terapia celular **destacan las CART**, que son **células T genéticamente modificadas** para que expresen un receptor antigénico específico en su membrana, sin restricción histocompatible, no limitado a antígenos exclusivamente proteicos y con señalización asociada a moléculas coestimuladoras.

Entre los que actualmente ya se encuentran en uso en indicación en ficha técnica, destacan los CART frente a CD19 ▶ **MIR 22-23, 38; MIR 20-21, 37**.

9.5. Vacunas (inmunización activa)

■ Inmunización activa e inmunización pasiva

Se denomina inmunización al proceso por el cual un organismo adquiere **protección frente a una enfermedad infecciosa**.

Esta inmunidad puede alcanzarse de **dos formas**:

- **Inmunización pasiva**, a través de la administración de anticuerpos no producidos por el propio individuo. Un ejemplo sería el tratamiento con inmunoglobulinas como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias (inmunización pasiva adquirida) o la que posee el recién nacido por la presencia en su sangre de IgG de origen materno infundida durante la gestación (inmunización pasiva congénita) ▶ **MIR 22-23, 35**.
- **Inmunización activa**, se provoca la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria por el propio individuo, mediante la administración de vacunas frente a microorganismos.

■ Tipos de vacunas

La **inmunología moderna**, como ciencia médica, suele remontar su nacimiento al origen de las **vacunas**. Se considera padre de la inmunología al médico Edward Jenner, que en 1796 dio origen a la primera vacuna frente a la viruela a partir de sus observaciones, en las que reparó que las personas que trabajaban con ganado, ordeñando vacas, parecían no contagiarse de esta importante enfermedad infecciosa y solo desarrollaban mínimas lesiones ampollas en las manos. De esta forma, mediante la inoculación de la viruela bovina en humanos, logró que estos no desarrollaran la infección. La palabra *vacuna* no puede ocultar en su etimología, su origen en estos animales.

Las vacunas pretenden realizar un **"simulacro" de infección**, de forma que nuestro sistema inmunitario aprenda en ese primer contacto (respuesta inmunitaria primaria) a responder frente al microorganismo y, con los recuerdos (segundas dosis), monte además una respuesta secundaria ▶ **MIR 19-20, 47**.

Las vacunas **se han clasificado de múltiples maneras** según su mecanismo de acción, su composición, su proceso de síntesis, etc. Al ser este un manual de inmunología, pretendemos dar un abordaje basado fundamentalmente en el **mecanismo de acción** y el **tipo de respuesta inmunitaria** que inducen principalmente.

Algunas de sus **características generales** son:

- Debemos tener claro que son **fármacos biológicos**.
- Se administran para inducir una **respuesta inmunitaria específica**.
- Tienen **efecto** no solo en el individuo vacunado, sino también en el **grupo o sociedad** a la que pertenece, impidiendo la difusión de la infección a través de la denominada inmunidad colectiva o de rebaño.
- Están relacionadas con la **salud pública**: son la segunda medida (tan solo por detrás de la potabilización del agua) en disminuir de forma global la morbilidad en la especie humana.

Vacunas de microorganismos completos o enteros

Se distinguen las siguientes:

- **Vivas atenuadas**, contienen al microorganismo con virulencia disminuida, capaz de producir una infección prácticamente silente, pero con inducción de una respuesta similar a la que se produciría en la infección "real".
- **Vivas inactivadas (muertas)**, contienen al microorganismo inactivado por diferentes métodos, no producen la infección, pero actúan como un estímulo antigénico. La respuesta inmunitaria que inducen es menos potente que la de las atenuadas y suele potenciarse su acción con adyuvantes.

Vacunas de subunidades

Contienen **fragmentos del microorganismo** (como las vacunas fragmentadas de la gripe, vacunas polisacáridicas y conjugadas bacterianas como las de neumococo, vacunas de proteínas recombinantes como la de la hepatitis B).

- Estas vacunas condicionan **diferentes tipos de respuestas inmunitarias**:
 - **Vacunas polisacáridicas**, respuesta de anticuerpos timoindependiente (véase el tema de Respuesta inmunitaria) ► **MIR 20-21, 36**.
 - **Vacunas conjugadas**, respuesta de anticuerpos timodependiente (consisten en conjugar o unir un toxoide al polisacárido bacteriano).
 - **Vacunas fraccionadas o de antígenos recombinantes**, que actúan como un estímulo antigénico principalmente para la generación de una respuesta de anticuerpos (si son de naturaleza proteica, será timodependiente).

- **Vacuna de subunidades proteicas adyuvada**: contiene una subunidad proteica recombinante y un adyuvante (el adyuvante es una sustancia que potencia y modifica la respuesta inmunitaria producida por la vacuna). En algunos casos, en función del adyuvante, estas vacunas son capaces de inducir, además de una respuesta inmunitaria humoral T-dependiente, una respuesta de inmunidad celular, como es el caso de la vacuna adyuvada frente al virus del herpes zóster (VHZ).

Vacunas de toxoides

Un toxoide es una **toxina a la que se le ha eliminado la toxicidad**, pero mantiene su capacidad inmunogénica. Las más características son las utilizadas con toxoide tetánico y diftérico. Producen fundamentalmente una **respuesta de anticuerpos timodependiente**.

Vacunas basadas en ácidos nucleicos

Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son:

- **De ácido desoxirribonucleico (ADN) con vectores virales**.
- **De ácido ribonucleico (ARN) mensajero**.

Estas vacunas basadas en ácidos nucleicos consiguen que las células del propio individuo al que se vacuna produzcan, mediante los procesos de transcripción y/o traducción genética, la **proteína del virus frente al que se pretende inmunizar**. De esta forma se va a conseguir poner en marcha un proceso de presentación antigénica y respuesta inmunitaria, que se asemeja mucho más que las vacunas fraccionadas o de subunidades frente a virus a la que se produciría en la infección.

Estas vacunas no pueden **producir la infección**. Potencian de forma importante la **inmunidad celular** y la **de anticuerpos** ► **MIR 23-24, 37**. Además, recordemos el concepto de PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*) que veíamos al hablar de la inmunidad innata en el tema 1. Las moléculas de ADN y ARN inoculadas en la vacuna pueden actuar como inductoras de la inmunidad innata al actuar sobre receptores que esta posee para ellos.

Sus **primeras aplicaciones en humanos** han sido las **vacunas** desarrolladas y aprobadas para su uso **frente a la COVID-19** (enfermedad coronavírica de 2019) (SARS-CoV-2 [coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2]).